

TESIS DOCTORAL

**VALORACIÓN NO INVASIVA DEL GRADIENTE
DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA EN PACIENTES
CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL
CON RIESGO DE SANGRADO VARICOSO**

AUTORA

NEREA GONZALO BADA

DIRIGIDA POR

MARÍA CONSUELO FROILÁN TORRES

MADRID, 2021



Universidad Autónoma
de Madrid



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

MARÍA CONSUELO FROILÁN TORRES, PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y JEFA DE SECCIÓN DE APARATO DIGESTIVO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

CERTIFICA:

Que Doña NEREA GONZALO BADA ha realizado bajo mi dirección el proyecto de investigación "VALORACIÓN NO INVASIVA DEL GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA EN PACIENTES CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL CON RIESGO DE SANGRADO VARICOSO", con el que pretende optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne a mi juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser aceptado para su presentación y defensa.

Fdo: María Consuelo Froilán Torres

*“El que entre vosotros quiera ser grande,
deberá servir a los demás”*

Mt 20:26

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos los compañeros que, de una u otra forma, han aportado su esfuerzo a la realización de este trabajo: enfermeras, auxiliares, médicos...

Gracias a los pacientes pues ellos son, realmente, los protagonistas de nuestro quehacer diario, de nuestra mejora y de nuestro crecimiento como profesionales.

Gracias a José Suárez por su enseñanza constante en el día a día, su ayuda desinteresada y su apoyo incondicional para la conclusión de esta tesis.

Gracias a Chelo Froilán, directora de esta tesis. Gracias Chelito, por ser mi compañera, mi amiga, mi confidente... suerte inmensa haber coincidido en nuestro camino. Por todos los años que aún nos quedan por disfrutar no sólo en el trabajo sino en lo más importante, la vida.

Por último, gracias a mi familia: a mis padres, Pepe y Gloria, por enseñarme con su ejemplo que con trabajo todo se puede conseguir, a mi hermana Gloria, Manuel, Alba y José por estar siempre. Gracias a Rubén y a mis hijos, Jimena y Lucas, los mejores compañeros de viaje que podría imaginar, mi sostén, lo mejor que me ha dado la vida.

GRACIAS.

RESUMEN

Los pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal pueden presentar una hemorragia por varices esófago-gástricas cuando el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) supera los 12 mm Hg. Un gradiente > 16 mm Hg se asocia significativamente a un mayor riesgo de resangrado y mortalidad, y con una cifra > 20 mm Hg, el paciente presenta mayor índice de fallo en el control de la hemorragia y mayor estancia hospitalaria, necesidades transfusionales, riesgo de resangrado y mortalidad. La medición del GPVH en pacientes cirróticos, proporciona por tanto, información pronóstica sobre el riesgo de descompensación, la evolución del episodio hemorrágico y la supervivencia a largo plazo.

Recientes estudios plantean controversia sobre la necesidad de mantener el tratamiento con vasoconstrictores tras lograr una adecuada hemostasia mediante ligadura endoscópica con bandas (LEB) en la hemorragia aguda por varices esofágicas (HVE). Uno de los argumentos a favor de mantener los fármacos tras la terapéutica endoscópica urgente podría basarse en la confirmación de que tras el procedimiento de ligadura existiera un aumento de presión portal, al menos transitorio. Dado que es muy complejo hacer un GPVH "pre-ligadura urgente" en el sangrante agudo por varices, sería posible conocer las variaciones de presión portal tras una sesión de LEB, realizando un GPVH, "pre" y otro 24 horas "post-procedimiento" en los cirróticos sometidos a ligadura programada como profilaxis de la HVE.

En la misma línea de investigación en el ámbito de la hipertensión portal, varios trabajos originales recientes sugieren la conveniencia de determinar el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) en el paciente cirrótico con HPCS para personalizar su seguimiento e instaurar una terapia individualizada "a la carta". Actualmente, la medición de este parámetro se realiza mediante cateterismo de las venas suprahepáticas. Se trata de una técnica relativamente sencilla, reproducible y con escasos riesgos, que se considera de elección en el estudio del paciente con hipertensión portal. No obstante, dado su carácter invasivo y, sobre todo, por la necesidad de disponer de centros y personal con capacidad y experiencia en su realización, se están valorando otras técnicas ultrasonográficas "no invasivas" basadas en la determinación de la rigidez hepática (elastografía de transición -ET, Fibroscan- y elastometría bidimensional shear wave -2D-SWE-), capaces de acercarnos a determinar este gradiente.

Para intentar dar respuesta a estas cuestiones, realizamos un estudio prospectivo, de una cohorte de 30 pacientes con hepatopatía crónica en protocolo de erradicación endoscópica para profilaxis de HVE, con antecedente de LEB en los 12 meses previos, que precisaron nueva colocación de bandas elásticas. Se excluyeron aquellos cirróticos en profilaxis endoscópica con intervalo de tiempo superior a 1 año desde la última ligadura y aquellos con trombosis portal, hipertensión portal prehepática y hepatocarcinoma en estadio B y C (según clasificación BCLC).

Todos los pacientes de nuestra cohorte fueron sometidos, sin modificar su tratamiento habitual con β -bloqueantes, a una determinación del gradiente de presión hepática basal (GPVH PRE) y a una valoración no invasiva de la HTP, en base a la rigidez hepática, mediante técnicas ultrasonográficas (2D-SWE y ET). Posteriormente, se les realizó una endoscopia, sin conocer los resultados de la manometría hepática, para ligadura con bandas sobre las varices esofágicas, según guías de práctica clínica. Después del procedimiento endoscópico, se les realizó una segunda medida de presiones (GPVH POST) a las 24 horas para confirmar o no la variación de la presión portal y a una segunda valoración de rigidez hepática mediante las mencionadas técnicas no invasivas.

Respecto a la variación de GPVH tras la ligadura endoscópica con bandas elásticas de las varices esofágicas, nuestro estudio objetivó que las medianas de los GPVH PRE y POST ligadura fueron 16.5 mm Hg (14-20) y 19.5 mm Hg (17-21) respectivamente, con un aumento significativo tras el procedimiento ($p < 0.001$). Los valores de ambos gradientes, basal y a las 24 h, determinaron que la mediana de la diferencia GPVH POST-GPVH PRE fuera +2 mm Hg (0-5), que traduce el cambio absoluto de presión tras la ligadura ($p < 0.001$). Este aumento es todavía más evidente si consideramos el cambio porcentual de gradiente post-pre (mediana 14.6%; P25: 0, P75: 31.3) que indica que en el 50% de los pacientes el GPVH POST aumentó al menos 14,6% con respecto al basal (PRE) y en el 50% restante, el cambio fue inferior al 14,6%. Las variaciones porcentuales de presión en función de distintas cifras de gradiente basal (12, 16 y 20 mm Hg) eran mayores en pacientes con menor GVPH, frente a mayor GPVH basal en cualquiera de las categorías comparadas ($p = 0.087$, $p = 0.016$ y $p < 0.001$, respectivamente). En nuestra serie, el 36,7% presentó un incremento de gradiente igual o superior al 20% tras la ligadura, objetivándose nulo en los pacientes con GPVH PRE ≥ 20 mm Hg frente al 52,4% con incremento $\geq 20\%$ observado en los pacientes con GPVH PRE < 20 mm Hg ($p = 0.011$).

Evaluamos la precisión diagnóstica de las técnicas no invasivas basadas en ultrasonografía (2D-SWE y ET) para confirmar o descartar el riesgo de sangrado por varices. Los análisis mostraron que la 2D-SWE y la ET hepática son útiles en estimar el riesgo o no de sangrado (gradiente > 12 mm Hg ó ≤ 12 mm Hg), con áreas bajo la curva (ABC) de 0.89 ($p = 0.012$) y de 0.84 ($p = 0.034$), respectivamente. Se objetivaron peores resultados para descartar o confirmar valores más elevados de hipertensión portal con ABC de 0.78 y 0.77 respectivamente, para un GPVH > 16 mmHg, y de 0.75 y 0.77 para GPVH > 20 mmHg.

La capacidad predictiva de las pruebas no invasivas mejora cuando se combinan con otros parámetros antropométricos como la edad, con hallazgos endoscópicos como el tamaño de las varices y/o parámetros analíticos como la cifra de plaquetas, obteniéndose algoritmos con una exactitud superior al 90%. Así, uno de los algoritmos mas simples y con mayor precisión diagnóstica para confirmar o descartar el riesgo de sangrado (GPVH > 12 mm Hg ó ≤ 12 mm Hg), es el que combina la **elastometría 2D-SWE con la edad \leq ó > 50 años** que resulta de elección porque ofrece una ABC de 0,981 (S=96%, E=100%, VPP=100%, VPN=80%), con una potencia de prueba del 97%.

Con los resultados de nuestro estudio podemos concluir que:

- La ligadura endoscópica de varices esófago-gástricas condiciona un aumento de presión portal, al menos transitorio, determinado mediante gradiente de presión venosa hepática. Mas de un tercio de los pacientes presentan un incremento de gradiente igual o superior al 20% tras la ligadura. El incremento de presión, objetivado a las 24 horas del procedimiento, es tanto mayor, a menor gradiente basal.
- La elastometría bidimensional y la elastografía de transición hepáticas son técnicas no invasivas y útiles en la determinación de hipertensión portal clínicamente significativa con riesgo de sangrado por varices esófago-gástricas (GPVH > 12 mm Hg). La mejor rentabilidad diagnóstica para este umbral se obtiene de las combinaciones de la elastometría bidimensional hepática junto con la edad o con el tamaño de las varices esofágicas.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	21
1 · CONCEPTO DE HIPERTENSIÓN PORTAL	23
2 · FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL	23
3 · ANATOMÍA DEL SISTEMA VENOSO PORTAL	24
3.1 · SISTEMA VENOSO PORTAL Y CIRCULACIÓN HEPÁTICA	
MICROVASCULATURA HEPÁTICA	24
3.2 · DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA. FORMACIÓN DE COLATERALES	25
4 · MÉTODOS DE EXPLORACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL	26
4.1 · MÉTODOS INVASIVOS: DIRECTOS E INDIRECTOS	26
4.1.1 · GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA	26
4.1.2 · ENDOSCOPIA	31
4.2 · MÉTODOS NO INVASIVOS	32
4.2.1 · ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (ET)	33
4.2.2 · ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL (2D-SWE)	35
5 · COMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL	38
5.1 · VARICES ESÓFAGO-GÁSTRICAS. HEMORRAGIA VARICOSA	38
5.1.1 · FISIOPATOLOGÍA E HISTORIA NATURAL DE LAS VARICES	38
5.1.2 · PROFILAXIS PRIMARIA DE LA HEMORRAGIA VARICOSA	39
5.1.3 · HEMORRAGIA POR VARICES ESÓFAGO-GÁSTRICAS	41
5.1.4 · PROFILAXIS SECUNDARIA DE LA HEMORRAGIA VARICOSA	45
5.2 · ASCITIS	47
5.3 · PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA	49
5.4 · ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	49
5.5 · INSUFICIENCIA RENAL. SÍNDROME HEPATORRENAL	50
5.6 · HEPATOCARCINOMA	52
5.7 · SÍNDROME HEPATOPULMONAR. HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR.	53
6 · CLASIFICACIONES PRONÓSTICAS EN LA HEPATOPATÍA CRÓNICA:	
CHILD PUGH Y MELD SCORE	53

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
1 · JUSTIFICACIÓN	59
2 · HIPÓTESIS DE TRABAJO	60
3 · OBJETIVOS	60
3.1 · OBJETIVOS PRINCIPALES	60
3.2 · OBJETIVOS SECUNDARIOS	60
III. MATERIAL Y MÉTODOS	63
1 · DISEÑO DEL ESTUDIO	65
2 · SELECCIÓN DE PACIENTES	65
2.1 · CRITERIOS DE INCLUSIÓN	65
2.2 · CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	65
3 · ÉTICA Y LEGISLACIÓN	66
4 · ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL	66
5 · PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO	66
6 · VALORACIÓN CLÍNICO-ANALÍTICA	67
6.1 · ANAMNESIS Y VARIABLES RECOGIDAS EN LA HISTORIA CLÍNICA	67
6.2 · EXPLORACIÓN FÍSICA	67
6.3 · ANALÍTICA	67
7 · TÉCNICAS REALIZADAS	68
7.1 · GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA (GPVH)	68
7.2 · ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL (2D-SWE)	68
7.3 · ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (ET)	68
7.4 · GASTROSCOPIA	69
8 · RECOGIDA DE DATOS	69
8.1 · VARIABLES PRE: BASALES	69
8.2 · VARIABLES POST: DÍA +1	69
9 · ANÁLISIS ESTADÍSTICO	70

IV. RESULTADOS	73
1 · CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	75
1.1 · CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	75
1.2 · CARACTERÍSTICAS DE LA HEPATOPATÍA CRÓNICA	76
2 · VALORACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL: CORRELACIÓN ENTRE GPVH Y TÉCNICAS NO INVASIVAS	77
3 · LIGADURA CON BANDAS ELÁSTICAS DE VARICES ESOFÁGICAS: CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y RIGIDEZ HEPÁTICA POST-PROCEDIMIENTO	79
3.1 · DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES GPVH, 2D-SWE Y ET “PRE” Y “POST” LIGADURA ENDOSCÓPICA	79
3.2 · CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y DE RIGIDEZ HEPÁTICA TRAS LA LIGADURA ENDOSCÓPICA, TOTAL DE LA MUESTRA	79
3.3 · CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y DE RIGIDEZ HEPÁTICA TRAS LA LIGADURA ENDOSCÓPICA, SEGÚN NIVELES DE GPVH	81
3.4 · ASCENSO DE GPVH>20% POST LIGADURA ENDOSCÓPICA CON BANDAS: TOTAL Y SEGÚN NIVELES DE GPVH	81
4 · RELACIÓN ENTRE ASPECTO ENDOSCÓPICO DE VARICES ESOFÁGICAS- GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA-TÉCNICAS NO INVASIVAS	82
4.1 · TAMAÑO DE VARICES ESOFÁGICAS: RELACIÓN CON GPVH Y TÉCNICAS NO INVASIVAS	82
4.2 · SIGNOS DE RIESGO DE SANGRADO (PUNTOS ROJOS): RELACIÓN CON GPVH Y TÉCNICAS NO INVASIVAS	83
5 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL CON RIESGO DE SANGRADO	84
5.1 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH>12 MM HG	84
5.1.1 · ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL SHEAR WAVE (2D SWE) PARA GPVH>12 MM HG	85
5.1.2 · ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (ET) PARA GPVH>12 MM HG	89
5.2 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH>16 MM HG	91
5.2.1 · ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL SHEAR WAVE (2D SWE) PARA GPVH>16 MM HG	92
5.2.2 · ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (ET) PARA GPVH>16 MM HG	93

5.3 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH>20 MM HG	95
5.3.1 · ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL SHEAR WAVE (2D SWE) PARA GPVH>20 MM HG	96
5.3.2 · ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (ET) PARA GPVH>20 MM HG	97
5.4 · RESUMEN PUNTOS DE CORTE ABC	99
6 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	103
6.1 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH>12 MM HG	103
6.2 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH>16 MM HG	105
6.3 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH>20 MM HG	107
V. DISCUSIÓN	111
1 · DISCUSIÓN DEL MÉTODO	113
1.1 · PERTINENCIA DEL ESTUDIO. ASPECTOS DE LA MUESTRA SELECCIONADA	113
1.2 · LIMITACIONES	114
1.3 · VENTAJAS	114
1.4 · CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA	115
2 · VALORACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL: CORRELACIÓN ENTRE GPVH Y TÉCNICAS NO INVASIVAS	116
3 · LIGADURA DE VARICES ESOFÁGICAS: CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y DE RIGIDEZ HEPÁTICA SECUNDARIOS A LA LIGADURA ENDOSCÓPICA CON BANDAS ELÁSTICAS	116
3.1 · CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y DE RIGIDEZ HEPÁTICA TRAS LA LIGADURA ENDOSCÓPICA, TOTAL DE LA MUESTRA	116
3.2 · CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y DE RIGIDEZ HEPÁTICA TRAS LA LIGADURA ENDOSCÓPICA, SEGÚN NIVELES DE GPVH	118
4 · ASPECTO ENDOSCÓPICO DE VARICES ESOFÁGICAS: RELACIÓN ENTRE GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA Y TÉCNICAS NO INVASIVAS	119
4.1 · TAMAÑO DE VARICES ESOFÁGICAS: RELACIÓN CON GPVH Y TÉCNICAS NO INVASIVAS	119
4.2 · SIGNOS DE RIESGO DE SANGRADO (PUNTOS ROJOS): RELACIÓN CON GPVH Y TÉCNICAS NO INVASIVAS	120

5 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL CON RIESGO DE SANGRADO	121
5.1 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH>12 MM HG	123
5.2 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH>16 MM HG	124
5.3 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH>20 MM HG	124
6 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	125
6.1 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH>12 MM HG	125
6.2 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH>16 MM HG	126
6.3 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH>20 MM HG	126
VI. CONCLUSIONES	129
VII. BIBLIOGRAFÍA	135
VIII. ABREVIATURAS	145
IX. APÉNDICE	151

INTRODUCCIÓN

• I •

1 · CONCEPTO DE HIPERTENSIÓN PORTAL

La hipertensión portal es un síndrome clínico caracterizado por un aumento de la presión hidrostática en el territorio venoso portal. Se define como tal, el incremento de gradiente de presiones entre la vena porta y la vena cava, que excede los valores considerados como normales (3-5 mm Hg). Este aumento sostenido de la presión portal conlleva alteraciones hemodinámicas en la circulación esplácnica y sistémica.

La hipertensión portal es la complicación más grave y frecuente de la enfermedad hepática crónica, siendo el origen de la mayoría de las descompensaciones de la cirrosis (hemorragia por rotura de varices esofágicas, ascitis, encefalopatía hepática...) y la principal causa de muerte y/o trasplante hepático en los pacientes cirróticos.

2 · FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

En el sistema portal, la presión viene determinada por la relación entre el flujo que llega al hígado a través de la vena porta y la resistencia que encuentra en su tránsito. Según la Ley de Ohm ($\Delta P = Q \times R$), el gradiente de presión (ΔP) entre los extremos de un vaso es directamente proporcional al flujo (Q) que lo atraviesa y a la resistencia (R) que se opone a su paso, siendo este principio, fundamental para comprender la fisiopatología de la hipertensión portal.

La aplicación de esta ley física determina que el aumento del gradiente de presión portal pueda estar condicionado por: 1. un aumento del flujo venoso portal, 2. un aumento de la resistencia a dicho flujo o 3. ambas. En la hipertensión portal, el principal responsable del incremento inicial del gradiente de presiones, es el aumento de las resistencias vasculares. Este aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal ocurre principalmente por:

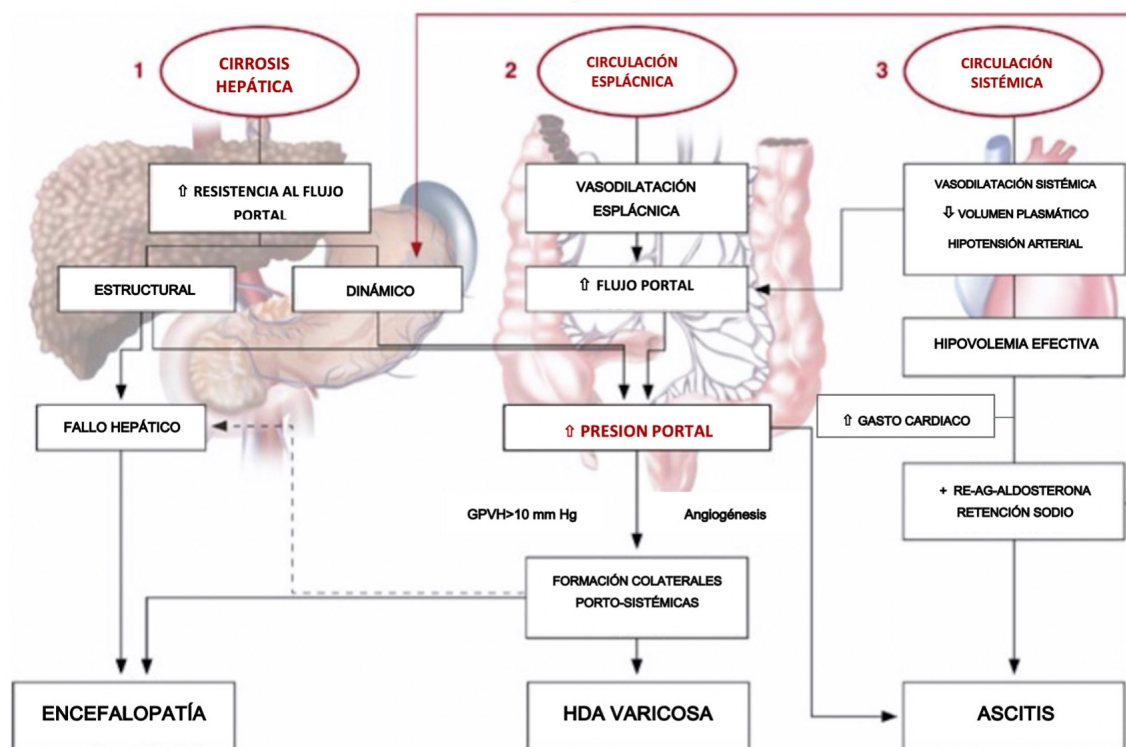
- **Cambios estructurales** que ocurren en el hígado cirrótico (fibrosis, nódulos de regeneración, angiogénesis, remodelación de los sinusoides); las células estrelladas una vez han sido activadas por citoquinas inflamatorias, inician la fibrosis mediante depósito de proteínas y colágeno. Se estima que este componente estructural representa el 70% del aumento de la resistencia hepática al flujo sanguíneo portal.

- **Cambios dinámicos** en los sinusoides. Debido a una disfunción endotelial que se caracteriza por: 1. la liberación alterada de agentes vasodilatadores, principalmente del óxido nítrico que reduce su biodisponibilidad por disminución de la actividad enzimática de la sintetasa de óxido nítrico (eNOS), y 2. el incremento de sustancias vasoconstrictoras (endotelina, norepinefrina, angiotensina II, vasopresina, leucotrienos y tromboxano A₂). Este aumento del impulso vasoconstrictor conlleva a un aumento de la contractilidad de células hepáticas (células estrelladas, miofibroblastos y células del músculo liso vascular), provocando un aumento del tono vascular y, consecuentemente, de la hipertensión portal.

Conforme avanza la hipertensión portal, se establece una vasodilatación en el territorio esplácnico con un aumento de flujo sanguíneo hacia el sistema venoso portal para mantener la perfusión hepática, además de favorecerse el desarrollo de colaterales. Esta vasodilatación esplácnica, conduce a una hipovolemia efectiva y a una disminución de las resistencias vasculares periféricas con hipotensión arterial, lo que provoca la activación de los sistemas vasoconstrictor (sistema renina-angiotensina-aldosterona) con retención de sodio y agua que incrementan el volumen sanguíneo, y neurohumoral, que condiciona un aumento del gasto cardíaco. Ambas circunstancias, contribuyen

a determinar un estado circulatorio hiperdinámico que aumenta aún más, el flujo venoso portal, perpetuando así la hipertensión portal¹ (**Figura 1**).

Figura 1: Fisiopatología HTP¹.



3 · ANATOMÍA DEL SISTEMA VENOSO PORTAL

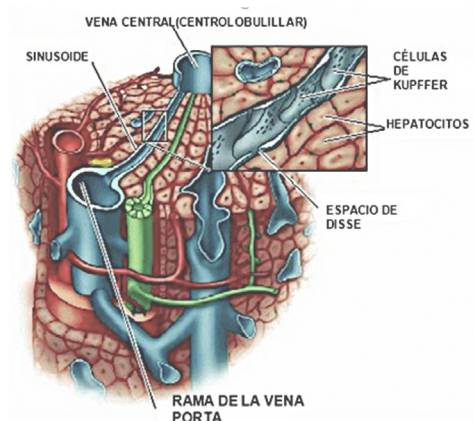
3.1 · SISTEMA VENOSO PORTAL Y CIRCULACIÓN HEPÁTICA. MICROVASCULATURA HEPÁTICA.

La vena porta se forma de la confluencia de la vena mesentérica superior y la vena esplénica, la cual, a su vez, recibe el drenaje de la vena mesentérica inferior. Por tanto, es un vaso que recoge la sangre venosa procedente de gran parte del tracto gastrointestinal (esófago distal, estómago, intestino delgado, colon, páncreas, vesícula biliar y bazo), rica en nutrientes, pero baja en oxígeno. Aporta al hígado el 75% de su irrigación sanguínea siendo el 25% restante, procedente de la arteria hepática. La porta mide entre 7-8 cm, y tras su entrada en el hígado se divide, en el hilio hepático, en porta derecha e izquierda. Las porciones intra-hepáticas de la vena porta y de la arteria hepática, se subdividen ininidad de veces, hasta llegar a formar el sinusoide hepático donde se mezcla la sangre procedente de ambos sistemas. Tras irrigar a los hepatocitos, la sangre es recogida por las venas centrolobulillares y posteriormente se dirige a las venas suprahepáticas que desembocan a la vena cava inferior.

La pared de los sinusoides hepáticos está formada por una capa unicelular de células endoteliales fenestradas, que les confiere una elevada permeabilidad y permite la rápida y extensa perfusión de los hepatocitos circundantes con el plasma resultante de la mezcla

de ambas circulaciones, portal y arterial (**Figura 2**). Entre los hepatocitos y la luz sinusoidal existe un espacio virtual, el espacio de Disse, en el cual, se encuentran las células estrelladas encargadas de mantener la hemodinámica y la homeostasis sinusoidal. Por tanto, el sinusoides hepático es un elemento cuya finalidad funcional es múltiple: nutritiva, metabólica y hemodinámica.

Figura 2. Sinusoides hepático. Espacio de Disse.



Uno de los cambios estructurales que se producen, una vez se establece la cirrosis hepática, consiste en la desestructuración del sinusoides, donde se genera una pérdida de la fenestración con activación de las células estrelladas que ocasionan un depósito anómalo de colágeno y un aumento de la contractibilidad del sinusoides.

3.2 · DERIVACIÓN PORTO-SISTÉMICA. FORMACIÓN DE COLATERALES.

En su trayectoria, la vena porta recibe afluentes que drenan a ella misma o a cualquiera de sus ramas, derecha o izquierda. A través de estos vasos la circulación portal establece comunicación con la circulación general. Conforme avanza la hipertensión portal, el flujo sanguíneo se invierte, y dado que la presión portal es mayor que la sistémica, la sangre fluye desde la circulación portal hacia la circulación venosa sistémica en un intento de desaguar su exceso de presión. Las regiones de formación de estas colaterales son, principalmente:

- a) Esofágicas:** anastomosis de la vena coronaria estomáquica con las venas esofágicas inferiores, que comunican con las intercostales y la ácigos. Son las colaterales más importantes por sus implicaciones clínicas, ya que conforman las varices esófago-gástricas.
- b) Remanente de la circulación fetal:** en la región umbilical, la vena umbilical comunica con la vena porta izquierda y da lugar a la aparición de colaterales prominentes alrededor del ombligo (cabeza de medusa).
- b) Remanente de la circulación fetal:** en la región umbilical, la vena umbilical comunica con la vena porta izquierda y da lugar a la aparición de colaterales prominentes alrededor del ombligo (cabeza de medusa).

c) Peritoneales: los llamados sistemas de Retzius y Sappey.

- El *sistema de Retzius*: conexiones venosas retroperitoneales, que drenan la sangre de parte del intestino a las venas lumbares, tributarias de la vena cava inferior.
- El *sistema de Sappey* o “sistema portal accesorio”: formado por un grupo de venas que penetra en el hígado, independiente de la porta.

d) Rectales: la vena rectal superior que, a través de la mesentérica inferior drena en la porta, conecta con la vena rectal media e inferior que son subsidiarias de la vena cava inferior.

4 · MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

Determinar el grado de hipertensión portal es fundamental para conocer el estadio evolutivo y el pronóstico de la enfermedad hepática crónica. Por ello, con la finalidad de conseguir una adecuada medición y evaluación de la misma, disponemos de métodos invasivos y no invasivos.

4.1 · MÉTODOS INVASIVOS.

Los métodos invasivos para el estudio de la hipertensión portal se dividen en directos e indirectos. En la actualidad, los métodos directos están en desuso tanto por su invasividad como por el riesgo que suponen sus posibles complicaciones. Entre ellos se incluyen:

- Medición de la presión de los sinusoides esplénicos mediante la punción directa del bazo.
- Medición directa de la presión en la vena porta.
- Medición directa de la presión en la variz esofágica.

4.1.1 · GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA.

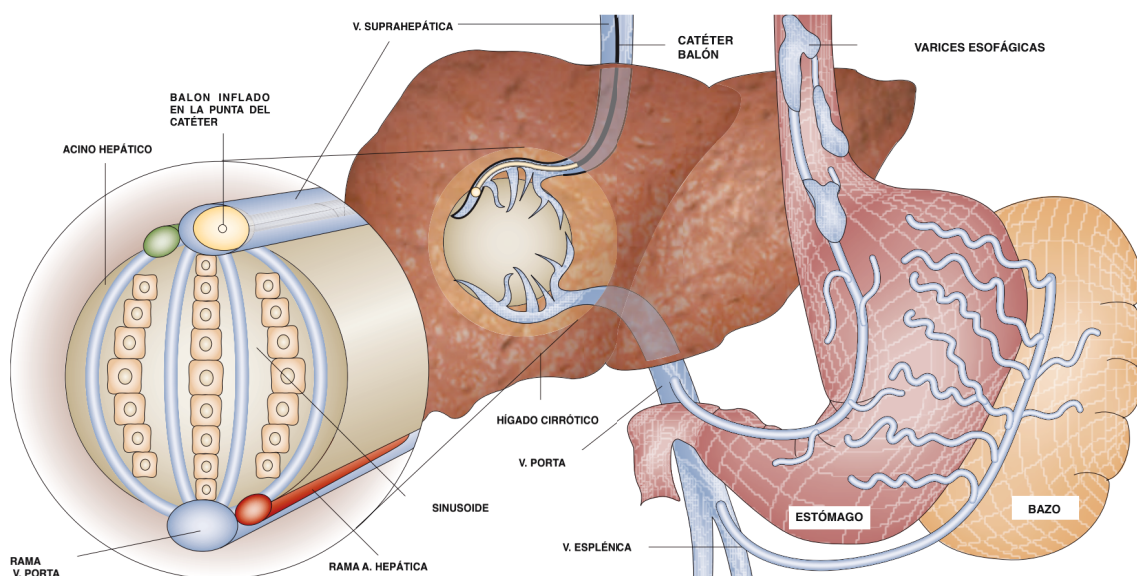
De los métodos invasivos indirectos, el más ampliamente extendido para el estudio de la hipertensión portal, por su exactitud, reproductibilidad y menor incidencia de efectos adversos es el **gradiente de presión venosa hepática (GPVH)**, considerado el método de referencia en la actualidad.

La primera publicación de la medida de presión portal en humanos, se realizó en 1937 por Thompson, tras la cateterización intraquirúrgica de la vena porta y de la mesentérica superior. En 1951, Myers y Taylor describieron una variante de la técnica, midiendo la presión portal al enclavar un catéter en la vena hepática, siendo ellos, por tanto, quienes introdujeron un anticipo del método que se utiliza actualmente. Paton y Krook en aquella época, desarrollaron este procedimiento, y en 1955 Lamire y Housset realizaron una medida de la presión intrahepática insertando una aguja de unos 3 cm en el parénquima hepático².

El GPVH se determina a partir de la diferencia entre la presión suprahepática enclavada (PSE) y la presión suprahepática libre (PSL), consideradas equivalentes a la presión de la vena porta y de la vena cava inferior, respectivamente, en ausencia de hipertensión portal presinusoidal³. En condiciones fisiológicas, la diferencia de presión entre ambas es $< 5\text{mmHg}$, es decir, se considera hipertensión portal cuando el GPVH supera los 5mmHg . Si este valor alcanza los 10mmHg o más, la hipertensión portal puede transformarse en sintomática (Hipertensión Portal Clínicamente Significativa - HPCS) ya que los pacientes pueden desarrollar varices gastroesofágicas y circulación hiperdinámica, lo que aumenta su riesgo de descompensación clínica^{4,5}.

El fundamento físico de la medida del GPVH se basa en que, al ocluir una vena suprahepática con un catéter, se crea una columna de sangre que transmite la presión del territorio vascular precedente, en este caso, el territorio sinusoidal. En presencia de cirrosis hepática, la alteración del sinusoides, la presencia de nódulos regenerativos y de microtrombos, condiciona que la presión de la columna de sangre se disipe entre los sinusoides, manteniéndose constante desde la punta del catéter hasta la porta, por lo que la PSE es virtualmente igual a la presión portal⁶ (**Figura 3**).

Figura 3. Medición de la presión portal en el hígado cirrótico⁶.



Según la localización de la resistencia al flujo portal (**Figura 4**), la hipertensión portal se clasifica en prehepática (la dificultad de paso se encuentra en el eje esplenoportal antes de su entrada en el hilio hepático), intrahepática (el obstáculo al flujo se localiza en el interior del hígado) o extrahepática (el impedimento se encuentra entre el hígado y el corazón). Los pacientes con cirrosis hepática presentan una hipertensión portal sinusoidal intrahepática con PSE aumentada y PSL normal, lo que se traduce en un gradiente de presión venosa hepática elevado.

Figura 4. Determinación de valores de presión, según tipo de hipertensión portal.

			PSE	PSL	GPVH	PVCI	PAD
Presinusoidal	Prehepática	Trombosis v. esplénica/portal Estenosis congénita v. Porta Compresión extrínseca v. Porta Fistula arteriovenosa	N	N	N	N	N
	Intrahepática	Esquistosomiasis Hipertensión portal idiopática Hiperplasia nodular regenerativa Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, TBC, CBP)	N	N	N	N	N
Sinusoidal	Intrahepática	Cirrosis (viral, alcohólica, biliar, metabólica) Hipervitaminosis A Hígado graso del embarazo Hepatitis aguda grave Hepatitis viral Hepatitis alcohólica Fibrosis hepática congénita Peliosis hepática Enfermedad poliquística Amiloidosis Mastocitosis Infiltración hepática (enf. Hematológicas) Sd Rendu Osler Weber Carcinoma hepatocelular Intoxicación (arsénico, cobre...)	↑	N	↑	N	N
Postsinusoidal	Intrahepática	Síndrome de obstrucción sinusoidal	↑	N	↑	N	N
	Posthepática	Trombosis vena hepática (Sd Budd Chiari) Trombosis/malformación VCI	↑	↑	↑	↑	N
	Posthepática	Pericarditis constrictiva Enfermedad valvular tricúspide Insuficiencia cardíaca derecha	↑	↑	↑	↑	↑

PSE: presión suprahepática enclavada; PSL: presión suprahepática libre; GPVH: gradiente de presión venoso hepático; PVCI: presión vena cava inferior; PAD: presión en aurícula derecha.

TÉCNICA DE MEDICIÓN DEL GRADIENTE

Con el paciente en ayunas y monitorizado (ECG, TA y pulsioximetría), bajo anestesia local, se cateteriza la vena yugular derecha (menos frecuente la vena femoral) y se avanza un catéter-balón bajo control fluoroscópico hacia la vena cava inferior hasta alcanzar la vena suprahepática derecha. La presión venosa hepática libre (PSL) se mide manteniendo la punta del catéter “libre” en la vena hepática, a una distancia de 2 a 4 cm desde su apertura hacia la vena cava inferior (VCI). El valor obtenido debe estar próximo a la presión de la VCI, de forma que, si la diferencia entre estos valores de presión es superior a 2 mm Hg, es probable que el catéter esté colocado de forma inadecuada o que exista una obstrucción de la vena hepática. La presión venosa enclavada (PSE) se mide ocluyendo la vena hepática, hinchando un balón en la punta del catéter. La oclusión adecuada de

la vena hepática se confirma inyectando contraste en la vena con el balón hinchado. No debe observarse reflujo del contraste ni fuga a través de posibles fístulas entre las venas hepáticas. La diferencia entre la PSE y la PSL refleja el gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior.

Para una conseguir una correcta medición del GPVH es necesario tener en cuenta los siguientes aspectos^{3,7}:

1. Canalización de la vía central y localización: Habitualmente el acceso vascular se alcanza a través de las venas yugular o femoral. La primera, permite la realización de una biopsia transyugular en el mismo acto y consigue de forma más sencilla el cateterismo de las venas suprahepáticas; sin embargo, puede resultar más incómoda porque restringe los movimientos del cuello del paciente durante el procedimiento. La vía femoral no permite la realización de biopsias y el paciente debe evitar la deambulación durante al menos 4-12 h después de terminar la exploración.

La vena elegida para la medición debe permitir una estimación fiable del GPVH. Por ello, se prefiere la vena suprahepática derecha para que los resultados se basen en una cantidad representativa de parénquima hepático. Una vez elegida la posición del catéter, se debe hinchar el balón e inyectar contraste para comprobar el enclavamiento, descartar la presencia de estenosis, fístulas veno-venosas, y evitar las mediciones cerca de confluencias venosas hepáticas que impidan la correcta interpretación de los resultados. La posibilidad de realizar una biopsia hepática en el mismo acto, también es una ventaja, pues puede aportar información del grado de fibrosis hepática.

2. Tiempo: Con carácter orientativo, una duración de las mediciones de al menos 15 segundos para la PSL y 60 segundos para la PSE suele ser suficiente. El objetivo es obtener un trazado estable y reproducible que permita realizar estimaciones precisas de la presión.

3. Precisión y reproducibilidad: Se deben realizar mediciones repetidas para confirmar la reproducibilidad de los resultados y verificar el correcto enclavamiento del catéter. Se recomienda un mínimo de tres mediciones para cada determinación.

4. Calidad del trazado: Los trazados deben ser largos, estables y registrados a una velocidad lenta (entre 1-5 mm/s).

5. Cuidados posteriores: Al retirar el introductor debe comprimirse la zona de punción durante el tiempo necesario para evitar la formación de hematomas. Se recomienda³ que se mantenga la cabecera de la cama en ángulo de 45º, un adecuado control de los signos vitales y la vigilancia del punto de acceso durante al menos 2 h.

En general, la medición del gradiente de presión venosa hepática es un procedimiento seguro y sus complicaciones graves son muy poco frecuentes. Entre los riesgos asociados a la técnica se recogen: lesiones locales relacionadas con el sitio de venopunción como hematomas, sangrado, o formación de fístulas arteriovenosas cuya probabilidad se reduce considerablemente si el acceso venoso se realiza guiado por ecografía. También, el paso del catéter por la aurícula derecha puede ocasionar episodios de arritmia, generalmente autolimitados.

Respecto a las contraindicaciones para su realización, no existe ninguna contraindicación absoluta en función de la cifra de plaquetas y de coagulación, si bien suelen estar alteradas en los pacientes con cirrosis. En general, no es prudente realizar el procedimiento con cifra de plaquetas $<20.000/\text{mL}$. Igualmente, no existen recomendaciones específicas para realizar el procedimiento con alteraciones de la coagulación, siendo recomendable un $\text{INR} < 3$. En esos casos de trombopenia severa y/o coagulopatía, se procederá a su reposición mediante trasfusión de plaquetas y/o complejo protrombínico respectivamente⁸.

Los pacientes alérgicos al contraste yodado, utilizado durante la exploración, deben ser premedicados según las recomendaciones de alergología. Una alternativa al contraste es realizar el procedimiento con la infusión de CO_2 (dióxido de carbono).

Referente a sus indicaciones, cabe mencionar que la realización de un gradiente de presión venosa hepática en los pacientes con cirrosis es un procedimiento muy útil y ampliamente validado por varios motivos⁵: proporciona información diagnóstica, aporta capacidad pronóstica al orientar sobre la probabilidad de presentar una descompensación de la enfermedad^{9,10,11} (**Figura 5**), y además, conlleva implicaciones terapéuticas. De hecho, las recomendaciones actuales de la Conferencia de Baveno VI sobre la Hipertensión Portal¹², exponen que, en los centros en los que se disponga de los recursos y conocimientos técnicos adecuados, la medición del GPVH debe hacerse de forma rutinaria con indicaciones pronósticas y terapéuticas en el paciente cirrótico con HTP (**Tabla 1**).

Figura 5. Estadios de la enfermedad hepática crónica avanzada y riesgo de hemorragia digestiva varicosa, según gradiente⁵.

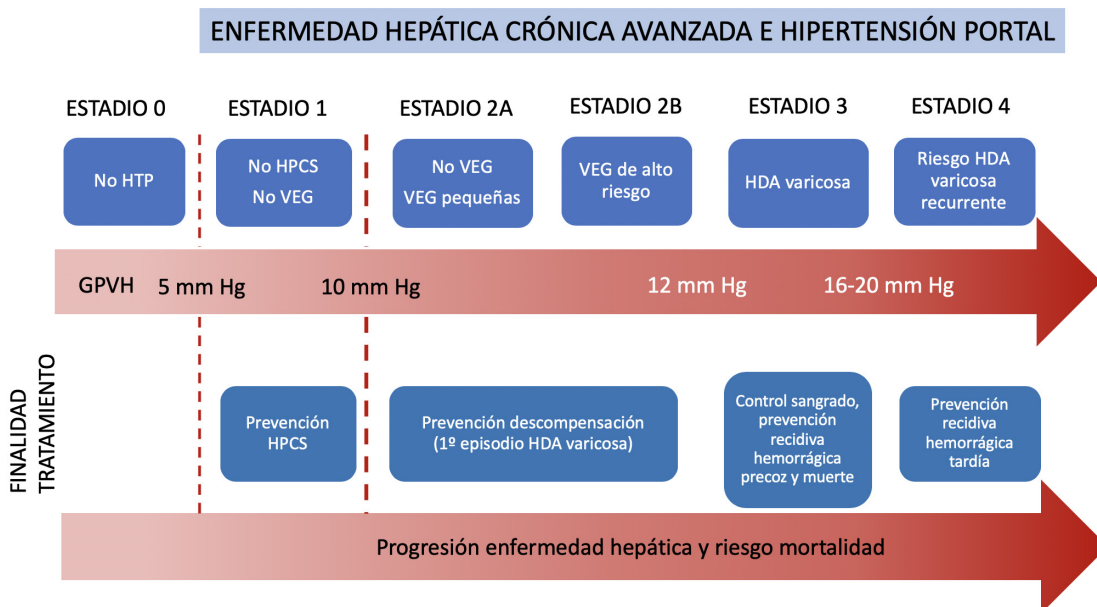


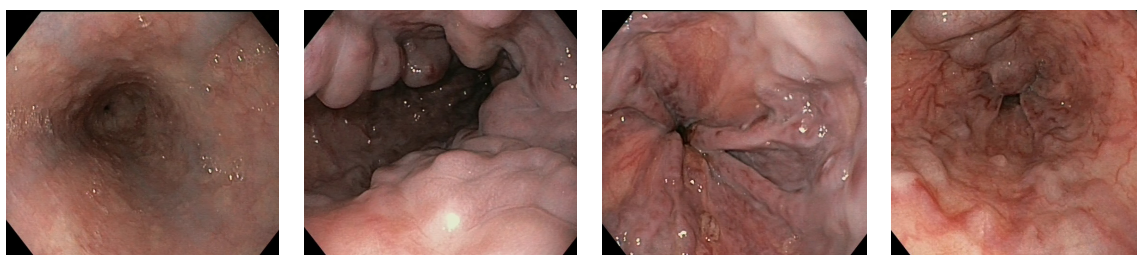
Tabla 1. Estratificación del riesgo de descompensación, según cifras de GPVH. Objetivos del tratamiento en la reducción de las cifras de GPVH en función del estadio.

GPVH (mm Hg)	< 6	6-10	10-12	10-12	>12	>16-20
Evento clínico	Ninguno	No VEG No ascitis	No VEG No ascitis	VEG No ascitis	HDA 2º VEG Ascitis Encefalopatía	HDA 2º VEG recurrente Ascitis refractoria SHR Bacteriemia
% reducción GPVH para evitar eventos clínicos		Reducir 10% sobre el valor basal: reduce el riesgo de formación de VEG	Reducir 10% sobre el valor basal: reduce el riesgo de formación de VEG	Reducir GPVH ≤ 12 : “elimina” el riesgo del 1º episodio de HDA 2º VEG Respuesta aguda a BBNCS con reducción de un 10% el GPVH reduce el riesgo de resangrado	Reducir GPVH ≤ 12 : “elimina” el riesgo de recurrencia hemorrágica Reducir 20% sobre el valor basal: reduce el riesgo de resangrado, ascitis y mortalidad	Normalización de GPVH mediante DPPI, disminuye la mortalidad

4.1.2 · ENDOSCOPIA

La realización de una endoscopia oral podría considerarse un método invasivo e indirecto de hipertensión portal. La gastroscopia es considerada la técnica de elección para detectar la presencia de varices esófago-gástricas permitiendo estratificar su riesgo de sangrado en función del tamaño (pequeñas-grandes) y de la presencia de “signos de riesgo de sangrado” (puntos rojos, variz sobre variz, telangiectasias) (**Figura 6**).

Figura 6. Imágenes endoscópicas de varices esofágicas: varices pequeñas (6a), varices grandes con puntos rojos (6b), varices grandes con puntos rojos y “variz sobre variz” (6c), varices grandes con telangiectasias (6d).



El hallazgo de varices esófago-gástricas durante la realización de una endoscopia implica un gradiente de presión venosa hepática de, al menos, 10mm Hg, es decir, de hipertensión portal clínicamente significativa. También, la endoscopia permite el diagnóstico de otras complicaciones propias de esta entidad como la gastropatía de la hipertensión portal^{4,13}.

4.2 · MÉTODOS NO INVASIVOS.

Una **cifra de plaquetas** inferior a 150.000/mcL y/o la presencia de esplenomegalia, son signos indirectos que pueden orientar al diagnóstico de hipertensión portal. Ambos hallazgos, sin embargo, son sensibles pero no específicos de este síndrome clínico y pueden ser la primera manifestación del mismo⁴. La **ecografía abdominal** en modo B permite objetivar también otros datos indirectos de hipertensión portal (aumento del calibre de la vena porta >12-13mm, presencia de circulación colateral y/o ascitis) y el modo Doppler consigue aumentar el valor predictivo positivo de la técnica para el diagnóstico de esta entidad (inversión del flujo en la vena porta -hepatófugo-, disminución de la velocidad portal por debajo de 13 cm/s y/o aumento del índice de resistencia de la arteria hepática).

En los últimos 20 años se han desarrollado técnicas no invasivas basadas en la determinación de la rigidez hepática^{14,15,16} (elastografía de transición -ET, Fibroscan- y elastometría bidimensional shear wave -2D-SWE-) que, combinados con otras variables (cifra de plaquetas), logran discriminar a los pacientes cirróticos con varices con alto riesgo de sangrado. Como reflejan las recomendaciones de la Conferencia de Baveno VI, en los pacientes con cirrosis compensada con una elastografía de transición <20kPa y una cifra de plaquetas >150.000x10⁹/ml, se podría evitar la realización de endoscopia para despistaje (método indirecto y relativamente invasivo), dada su baja probabilidad de presentar varices de alto riesgo, inferior al 5%. También se han publicado los criterios extendidos de Baveno VI, validados en dos estudios de cohortes, que confirman que, en pacientes con cirrosis hepática compensada, una cifra de plaquetas >110.000x10⁹/ml y un ET <25kPa, evitan más endoscopias que los criterios originales¹⁷. No obstante, es preciso considerar que estos criterios sólo son aplicables a pacientes cirróticos compensados. En los cirróticos descompensados, independientemente de la cifra de plaquetas y de las pruebas no invasivas, está indicada la realización de una endoscopia para despistaje¹⁸.

Todas las técnicas elastográficas se basan en un principio físico común: los tejidos tienen propiedades mecánicas y elásticas intrínsecas, que se pueden medir creando una distorsión en los mismos y evaluando su respuesta. La elasticidad se define como la capacidad de un tejido de mantener su forma, después de ser sometido a un esfuerzo mecánico y es una característica propia de cada tejido. La aplicación de un estímulo mecánico a un tejido, por ejemplo, un impulso de ultrasonido, induce la formación de ondas de corte en el propio tejido que se propagan con una velocidad que depende de su elasticidad. El hígado sano es un órgano elástico o de baja rigidez y, al desarrollarse la fibrosis, su rigidez aumenta. Esta es la razón que justifica el empleo de métodos basados en la elastografía para estimar la fibrosis en los pacientes con cirrosis hepática. No obstante, cualquier proceso que condicione inflamación, congestión o infiltración del tejido hepático (p. ej., hepatitis aguda, congestión venosa, colestasis o procesos neoplásicos infiltrativos) aumenta su rigidez independientemente de la fibrosis¹⁸.

4.2.1 · ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN, ET, FIBROSCAN(R), ECHOSENS, PARIS, FRANCE

Como se ha expuesto previamente, la aplicación de un estímulo mecánico (ultrasonido) a un tejido, induce la formación de ondas de corte en el propio tejido. Éstas se propagan en él con una velocidad que depende de su elasticidad. Si la amplitud y frecuencia del estímulo inicial son conocidos, mediante el uso de ultrasonido o resonancia, es posible medir la velocidad de propagación de las ondas de corte y, en consecuencia, es posible estimar la elasticidad de un tejido dado.

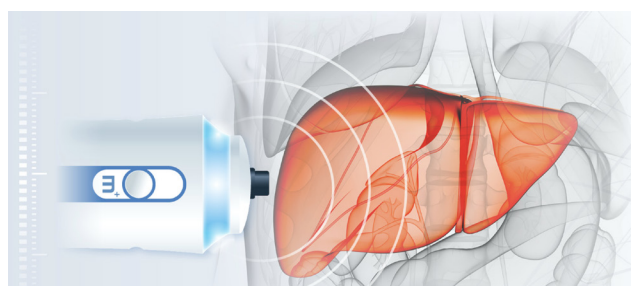
La elastografía de transición (ET) es una técnica que se desarrolló para evaluar la rigidez hepática y ha demostrado ser muy precisa para confirmar y descartar cirrosis en pacientes con enfermedad hepática crónica de diferentes etiologías, si bien la mayoría de las series recogen pacientes con hepatitis crónica de etiología viral. Se ha consolidado como primer método no invasivo validado para la evaluación de la fibrosis hepática.

El Fibroscan®, equipo similar a un ecógrafo, dispone de una sonda específica (sonda M) emisora-receptora que emite dos tipos de ondas:

- Onda pulsátil vibratoria que penetra en el tejido hepático.
- Onda de ultrasonidos que capta la velocidad a la que se propaga la primera onda.

El aparato procesa la información y genera una imagen correspondiente a la onda elástica con un valor de rigidez hepática medido en kilopascales (kPa) (**Figura 7**). A mayor velocidad de propagación de la onda, mayor rigidez hepática.

Figura 7. Elastometría de transición.



REALIZACIÓN DE LA TÉCNICA

Se trata de un procedimiento de carácter ambulatorio cuyo tiempo de realización, por lo general, no excede de los 15 minutos. Se realiza con el paciente en ayunas de 4-6 horas, en posición de decúbito supino y con el brazo derecho en abducción máxima por detrás de la cabeza, flexionando el tronco ligeramente hacia la izquierda con la finalidad de aumentar los espacios intercostales. Se coloca la sonda en contacto con la piel, una vez aplicado el gel acoplador, en un espacio intercostal a nivel de línea media axilar, en torno al 9-11 espacio intercostal. El rango de valores obtenidos puede oscilar entre 1,5kPa y 75kPa. El valor de la rigidez hepática de un hígado sano suele estar en torno a 5kPa.

Deberán realizarse un total de 10 mediciones válidas y de ellas, se obtiene la mediana. Para considerar una exploración fiable y de calidad, es preciso considerar:

- El rango intercuartílico (IQR) que representa la variabilidad de las medidas realizadas y que no debe ser superior al 30% de la mediana¹⁹.
- La tasa de éxito (disparos válidos vs disparos totales) debe estar por encima del 60%.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Se han establecido los siguientes puntos de corte respecto al grado de fibrosis y su correlación con el grado de rigidez hepática según ET:

- Fibrosis leve, F1: ≤ 7 kPa
- Fibrosis significativa, F2: 7,1-9,4 kPa
- Fibrosis avanzada, F3: 9,5- 14,5 kPa
- Cirrosis, F4: >14.5 kPa

Valores superiores a 10 kPa sugieren hepatopatía crónica y por encima de 12,5 kPa tienen una precisión superior al 90% en la detección de cirrosis, siempre excluyendo factores de confusión. Siendo la fibrosis el determinante fundamental de la resistencia hepática y esta resistencia, el principal condicionante de la hipertensión portal, varios estudios demuestran que la rigidez hepática se correlaciona con la hipertensión portal con una alta precisión, constatándose un valor de 21kPa como altamente específico de hipertensión portal clínicamente significativa. También, está asociado con un mayor riesgo de descompensación clínica y hepatocarcinoma¹⁸.

Respecto a la correlación entre rigidez hepática y GPVH, varios estudios demuestran una óptima correlación hasta valores inferiores a 12mmHg^{20,21,22}, siendo más débil para valores superiores a esta cifra. Estos hallazgos pueden justificarse porque cuando se desarrolla HPCS, su severidad depende también en gran parte, del aumento del flujo portal secundario a la vasodilatación esplácnica, de la circulación hiperdinámica y de la presencia de colaterales portosistémicas cuyos valores son difícilmente estimados con técnicas que a priori solo demuestran fibrosis hepática.

LIMITACIONES

La exploración está limitada en pacientes obesos o con presencia de ascitis. Para los primeros, se ha desarrollado una sonda específica (sonda XL) cuya onda penetra más en profundidad en el tejido hepático.

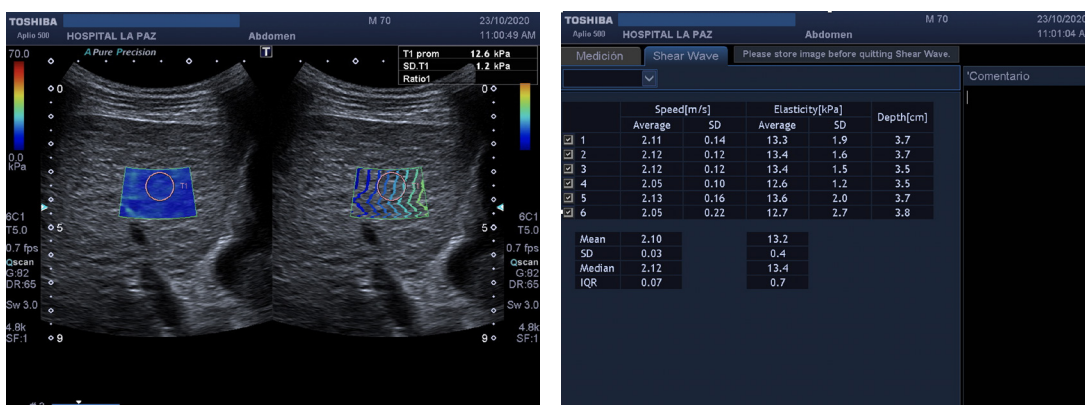
También, se considera una limitación relativa la ausencia de imagen anatómica. Así, si la medición se realiza en otra estructura como la vesícula o la costilla, da lugar a una determinación errónea. Las situaciones de congestión hepática, procesos infiltrativos, colestasis, hepatitis aguda o ingesta enólica excesiva pueden condicionar una sobreestimación de los valores.

4.2.2 · ELASTOGRAFÍA BIDIMENSIONAL SHEAR WAVE (2D-SWE)

Los ecógrafos de última generación incorporan programas que permiten realizar elastografía empleando pulsos acústicos de alta intensidad y corta duración. Estos impulsos generan el desplazamiento en el tejido mediante ondas de cizallamiento (Shear Wave) en un punto (point shear wave elastography, pSWE) o en un área (two dimensional shear wave elastography, 2D-SWE) para examinar las propiedades viscoelásticas de los tejidos.

Tras una breve exploración en modo B para seleccionar el área de interés, la sonda ecográfica genera una onda pulsátil vibratoria que condiciona una onda de corte en el parénquima hepático, permitiendo obtener un mapa 2D de las propiedades de dicha onda. El mapa, representa una imagen estática de las características de la onda dentro de una sección del hígado en forma de arco (“caja”). Posteriormente, se localiza una región de interés circular (ROI) en una zona adecuada de la “caja” para la evaluación cuantitativa. El dispositivo calcula automáticamente la velocidad de la onda de corte (m/s) y la rigidez (kPa) para el ROI, que permite la cuantificación de la fibrosis hepática (**Figura 8**).

Figura 8. Elastografía bidimensional 2D-SWE.



REALIZACIÓN DE LA TÉCNICA

También es un procedimiento de carácter ambulatorio que se realiza al mismo tiempo que una ecografía abdominal. Para ello, el paciente debe estar en ayunas de 4-6 horas, en posición de decúbito supino y con el brazo derecho en abducción máxima por detrás de la cabeza, flexionando el tronco ligeramente hacia la izquierda con la finalidad de aumentar los espacios intercostales. Se determina en modo B una sección del lóbulo hepático derecho, libre de estructuras vasculares y de la vesícula biliar. Las mediciones se realizan en un área establecida de 30x30mm (caja), a una adecuada profundidad (a 2cm de la superficie). Para una correcta medición, el paciente debe permanecer en respiración

neutra durante unos segundos. Sobre el área seleccionada, se ajusta el ROI a la zona más homogénea. El rango de valores es amplio (2-150 kPa).

Se realizan al menos, 5-10 mediciones y se obtiene una mediana. El IQR/mediana debe ser inferior al 30%.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los criterios de calidad para el SWE no se han validado como definitivos para el diagnóstico de fibrosis hepática, si bien hay varios estudios que establecen parámetros de calidad con distintos equipos de ultrasonografía^{18,23,24}.

Los valores de rigidez hepática obtenidos mediante la elastometría 2D-SWE son extrapolados de los determinados mediante elastografía de transición (ET), si bien parece presentar menor capacidad de discriminación en estadios iniciales de fibrosis hepática. Varios estudios han comparado el SWE hepático con el GPVH para demostrar su utilidad en la valoración de la hipertensión portal. De forma similar a lo objetivado con el ET, la precisión discriminativa del SWE para la hipertensión portal clínicamente significativa disminuye a mayores valores de gradiente^{4,25}. Su aplicación en pacientes con ascitis es superior a la elastografía de transición²⁶.

LIMITACIONES

En la actualidad, el SWE no se considera una técnica validada a diferencia de la ET y no está disponible en todos los centros. Además, requiere una formación específica en ecografía abdominal básica (>300 ecografías abdominales) o más de 50 exámenes de 2D-SWE supervisados (EFSUM).

En la tabla siguiente (**Tabla 2**) se exponen, comparativamente, las ventajas y desventajas de los métodos actualmente empleados para la evaluación de la hipertensión portal.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los métodos disponibles para la evaluación de la hipertensión portal.

CARACTERÍSTICAS	GPVH	ET	2D-SWE
VENTAJAS	Método de elección (patrón oro)	Técnica "validada" en el diagnóstico de la fibrosis hepática y en la valoración de la HTP	Técnica "pendiente de validación" en el diagnóstico de la fibrosis hepática y en la valoración de la HTP
DESVENTAJAS		No invasiva	No invasiva
	Técnica invasiva		
	Estimación directa de la HTP	Estimación indirecta de la HTP (medida de rigidez hepática)	Estimación indirecta de la HTP (medida de rigidez hepática)
		Rango de valores (2-75 kPa)	Rango de valores (2-150 kPa)
	Buena reproducibilidad	Buena reproducibilidad	Buena reproducibilidad
	Necesario centros y personal especializado	Realización en consulta o a pie de cama, rápido y fácil de aprender	Realización en consulta o a pie de cama, rápido. Necesita formación básica en ecografía
	Criterios de calidad bien definidos	Criterios de calidad bien definidos	Criterios de calidad pendientes de confirmar
		Elevado rendimiento en la cirrosis (ABC>0.9) y en la valoración de la HPCS (ABC= 0.7-0.9)	Elevado rendimiento en la cirrosis (ABC>0.9)
	Amplia aplicabilidad (limitaciones coagulopatía, trombopenia)	Aplicabilidad limitada (ascitis y obesidad)	Mayor aplicabilidad que ET (ascitis)

5 · COMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

5.1 · VARICES ESÓFAGO- GÁSTRICAS. HEMORRAGIA VARICOSA.

5.1.1 · FISIOPATOLOGÍA E HISTORIA NATURAL DE LAS VARICES

A medida que progresa la hipertensión portal, la sangre fluye desde el territorio portal hacia la circulación venosa sistémica en un intento de descargar su exceso de presión, determinando así, la formación de una red de circulación colateral porto-sistémica. El desarrollo de varices gastroesofágicas, las colaterales mas importantes, puede condicionar una de las complicaciones más graves de la cirrosis: la hemorragia por varices. Además, estas colaterales favorecen el paso a la circulación sistémica de sustancias procedentes de la circulación esplácnica y del intestino, que intervienen en el desarrollo de la encefalopatía hepática, sepsis, hipertensión pulmonar o síndrome hepatopulmonar. En consecuencia, las colaterales portosistémicas tienen un papel fundamental en los mecanismos que determinan algunas complicaciones de la hipertensión portal.

La formación de colaterales portosistémicas y, por tanto, de las varices, obedece fundamentalmente a tres factores:

- **Factor hemodinámico:** es el más importante. Es el aumento de la presión portal condicionado por el aumento de la resistencia y del flujo sanguíneo en el sistema venoso portal.
- **Factor anatómico:** la existencia de canales embriogénicos que comunican la circulación portal y sistémica. Las varices gastroesofágicas se forman a través de conexiones entre la vena gástrica izquierda o coronaria estomáquica y las venas cortas gástricas con las venas esofágicas, intercostales y ácigos de la circulación sistémica. Estas conexiones forman las colaterales portosistémicas más importantes por su mayor relevancia clínica. La zona en empalizada del tercio distal del esófago se comporta como una zona crítica para la rotura de las varices esofágicas, debido a la unión que en ella se produce de la circulación portal con la sistémica a través del sistema venoso de la ácigos. La zona transicional o perforante del esófago se caracteriza por presentar unas venas dilatadas y tortuosas en la submucosa del esófago, las cuales se unen con las venas paraesofágicas a través de las venas perforantes.
- Y un proceso de **angiogénesis activa**.

Las varices esofágicas surgen cuando el gradiente de presión venosa hepática supera los 10mmHg, es decir, cuando se desarrolla la hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS). Si el GPVH supera los 12mmHg, existe riesgo de hemorragia por rotura de varices. Sin embargo, no todos los pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa desarrollan varices, pues existen otros factores ya comentados (anatómicos y de angiogénesis), además del hemodinámico, que determinan su aparición.

La prevalencia de las varices esófago-gástricas es del 40 % en el momento del diagnóstico de una cirrosis, mientras que la probabilidad de desarrollarlas durante el seguimiento es del 90 % en los enfermos que sobreviven más de 10 años. En los pacientes que no presentan varices al diagnóstico, la incidencia anual es del 5-10%.

Dependiendo del calibre o grosor de las varices esofágicas, existen diversas clasificaciones. Actualmente, según su tamaño, se dividen en **pequeñas y grandes**, siendo menores y mayores de 5 mm de diámetro, respectivamente. Respecto a la progresión del tamaño de las varices, se ha descrito en torno al 5-30% anual.

La hemorragia por rotura de varices esofágicas aparece cuando el GPVH supera los 12 mm Hg, aunque tampoco todos los pacientes que presentan dicho gradiente, manifiestan hemorragia varicosa.

Según la ley de Laplace ($T = P \times r / W$), la tensión parietal (T) es directamente proporcional a la presión intravascular (P) y al radio del vaso (r) e inversamente proporcional al grosor de la pared (W). Aplicada a las varices esofágicas, esta ecuación permite explicar la interacción de diferentes factores implicados en la rotura de las mismas:

- a) **Aumento de la presión varicosa**
- b) **Disminución del grosor de la pared (puntos rojos)**
- c) **Aumento del tamaño de las varices (radio)**

La mortalidad global por hemorragia por varices se cifra en un 15-20% a las 6 semanas¹.

5.1.2 · PROFILAXIS PRIMARIA DE LA HEMORRAGIA VARICOSA

Los pacientes con hepatopatía crónica compensada con varices grandes (>5mm) o varices pequeñas con puntos rojos tienen indicación de profilaxis primaria para prevenir la hemorragia, así como los pacientes con insuficiencia hepática avanzada (Child C) independientemente del tamaño de las varices o la presencia de puntos rojos.

Las opciones terapéuticas disponibles a tal efecto en la actualidad (**Tabla 3**), son los fármacos betabloqueantes no cardioselectivos BBNCs (propranolol, nadolol), aquellos con actividad alfa y betabloqueante (carvedilol) o la ligadura con bandas elásticas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los betabloqueantes no cardioselectivos basan su acción farmacológica sobre la hipertensión portal en obtener una disminución del flujo venoso portal mediante el bloqueo de receptores beta 1 (β_1) cardíacos y beta 2 (β_2) en el territorio esplácnico, con un efecto sobre el gasto cardíaco y la vasodilatación esplácnica, respectivamente. El carvedilol^{27,28}, además de los anteriores, añade un efecto bloqueante alfa 1 adrenérgico que aumenta la liberación de óxido nítrico en la vascularización intrahepática favoreciendo su vasodilatación. Las dosis de estos fármacos deben ser individualizadas y mantenerse de forma indefinida a la dosis máxima tolerada mientras no aparezcan efectos adversos²⁹ (**Tabla 3**). Varios estudios demuestran la superioridad del carvedilol frente otros betabloqueantes en la disminución del GPVH, para profilaxis primaria^{12,30,31}. Además, presenta mejor adherencia al tratamiento, con menos efectos secundarios al mantener dosis plenas.

Los betabloqueantes constituyen actualmente, la piedra angular en el tratamiento de la hipertensión portal³². Así, un reciente meta-análisis³³ de 15 estudios, demuestra que en pacientes con cirrosis, con³⁴ o sin ascitis, la reducción de la presión portal mediante BBNCs, se asocia con tasas inferiores de hemorragia por varices esófago-gástricas y menor mortalidad.

Tabla 3. Profilaxis de la hemorragia por varices: opciones terapéuticas.

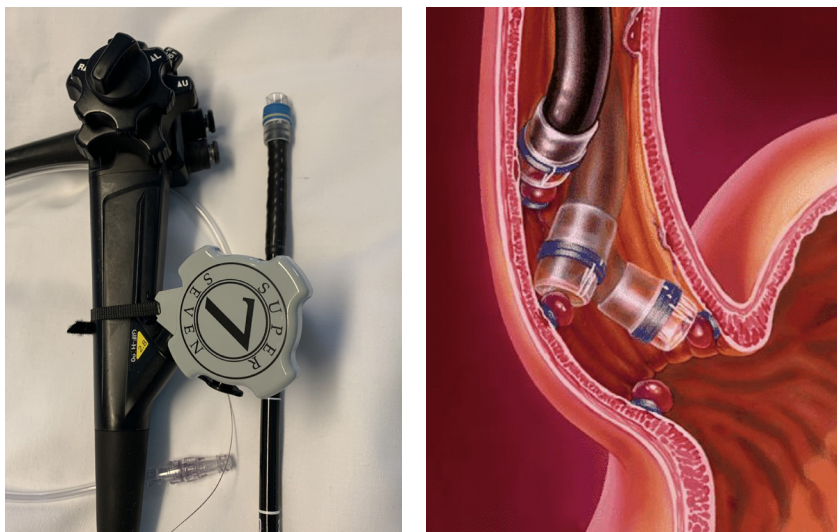
TRATAMIENTO	DOSIS RECOMENDADA	OBJETIVO	MANTENIMIENTO
Propranolol	20-40mgr vo/ 12h, inicial Ajuste cada 2-3 días hasta objetivo terapéutico Máxima dosis: 320mg/día: pacientes SIN ascitis 160mgr/día: pacientes CON ascitis	Presión arterial sistólica no <90mmHg Frecuencia cardíaca en reposo de 55-60 latidos por minuto	En cada visita ambulatoria, asegurar que la frecuencia cardíaca esté en el objetivo Continuar indefinidamente
Nadolol	20-40 mg vo /día Ajuste cada 2-3 días hasta objetivo terapéutico Máxima dosis: 160mg/día: pacientes SIN ascitis 80mg/día: pacientes CON ascitis	Presión arterial sistólica no <90mmHg Frecuencia cardíaca en reposo de 55-60 latidos por minuto	En cada visita ambulatoria, asegurar que la frecuencia cardíaca esté en el objetivo Continuar indefinidamente
Carvedilol	Inicialmente, 6.25 mg / día. Tras 3 días ,aumentar a 6.25 mg/ 12h. Dosis máxima: 12,5mg/día (excepto en pacientes con hipertensión arterial persistente)	Presión arterial sistólica no <90 mm Hg	Continuar indefinidamente
Ligadura con bandas elásticas	Cada 2-8 semanas hasta la erradicación de las varices	Hasta la erradicación de las varices	Nueva gastroscopia a los 3-6 meses después de la erradicación y cada 6-12 meses a partir de entonces.

La limitación fundamental de la terapia betabloqueante es la aparición de efectos adversos o contraindicaciones. Entre las contraindicaciones absolutas más frecuentes se recogen la valvulopatía aórtica, los bloqueos AV, la claudicación intermitente, la hipertensión pulmonar severa y la hiperreactividad bronquial. Las contraindicaciones relativas engloban la bradicardia, diabetes mellitus insulínica o la EPOC.

TERAPIA ENDOSCÓPICA

La ligadura endoscópica con bandas elásticas (LEB) se reserva habitualmente para profilaxis primaria cuando los pacientes no toleran betabloqueo o éste está contraindicado. Cabe destacar que la ligadura con bandas “no trata” la hipertensión portal, pues no actúa sobre la fisiopatología de la misma. Concretamente, es un tratamiento endoscópico local sobre las varices con la finalidad de disminuir su riesgo hemorrágico y conseguir su erradicación. El procedimiento consiste en insertar, acoplado en el extremo distal del endoscopio, un dispositivo a modo de un cilindro de plástico precargado con las bandas elásticas (**Figura 9**). Una vez localizada la variz a tratar, lo más próximo al origen de la misma (región subcardial o cardias) se succiona el cordón y, en ese momento, gracias a la tracción de un cable guía que llega hasta el cilindro a través del canal de trabajo del endoscopio, se suelta la banda elástica. Esta técnica permite introducir la mucosa y la submucosa esofágica dentro de la banda, produciéndose una estrangulación y posteriormente una fibrosis que permite la obstrucción de la variz en ese punto.

Figura 9. Sistema de ligadura endoscópica mediante bandas elásticas.



La elección del tratamiento para profilaxis primaria debe basarse en las características y preferencias del paciente. Los pacientes con BBNCS o carvedilol para la profilaxis primaria no requieren seguimiento con endoscopia. La terapia combinada de BBNCS y ligadura con bandas elásticas no se recomienda para esta indicación.

5.1.3 · HEMORRAGIA DIGESTIVA POR VARICES ESÓFAGO-GÁSTRICAS

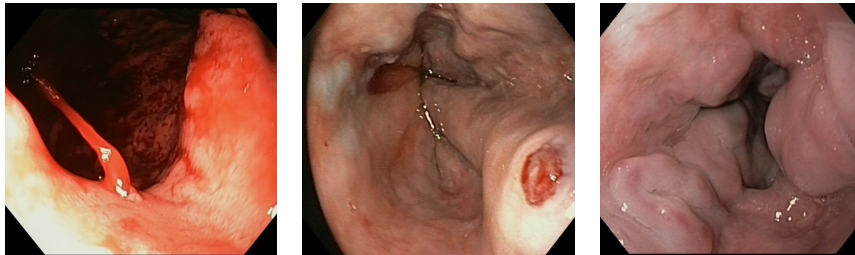
La mortalidad global por hemorragia varicosa se cifra en un 15-20%; llegando a superar el 30% en pacientes con insuficiencia hepática avanzada (Child-Pugh C). Ante un sangrado varicoso, la combinación de tratamiento precoz con agentes vasoconstrictores y la ligadura endoscópica con bandas elásticas, se ha demostrado de elección frente a cualquiera de las dos alternativas aisladas^{5,12}.

Los **criterios diagnósticos de hemorragia por varices esofágicas (Figura 10)** engloban: hemorragia activa (que sólo se evidencia en el 30 % de los pacientes), signos de hemostasia reciente sobre una variz (coágulo adherido, tapón de fibrina-elevación “en pezón”) o sangre en la cavidad gástrica y varices sin signos de sangrado reciente, en ausencia de otras lesiones potencialmente sangrantes.

El **diagnóstico de hemorragia por varices gástricas** se establece cuando hay sangre en estómago y várices gástricas sin otras lesiones potencialmente sangrantes o cuando los signos de hemorragia activa o reciente (incluyendo signos rojos) están sobre una variz gástrica.

El diagnóstico de hemorragia digestiva por gastropatía de la HTP es difícil en los pacientes con varices esófago-gástricas a no ser que se evidencie sangrado activo o signos endoscópicos de hemostasia reciente.

Figura 10. Criterios diagnósticos de hemorragia por varices esofágicas: hemorragia activa (10a), signos de hemostasia reciente sobre una variz -elevación “en pezón”- (10b) y, sangre en la cavidad gástrica y varices esofágicas sin otras lesiones potencialmente sangrantes (10c).



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento con fármacos vasoconstrictores debe iniciarse precozmente, incluso antes de la endoscopia diagnóstica, en cualquier paciente con sospecha de hemorragia digestiva relacionada con la hipertensión portal.

Los fármacos vasoactivos disponibles para el tratamiento de la hemorragia varicosa incluyen la terlipresina y la somatostatina.

- La **terlipresina** se administra en bolos i.v. de 2 mg/4 h hasta 48 h después de lograr la hemostasia y se mantiene habitualmente 72 h más a mitad de dosis (1 mg/4 h) a fin de prevenir la recidiva hemorrágica precoz. La terlipresina es el único fármaco que ha demostrado una disminución de la mortalidad asociada a la hemorragia por varices. Está contraindicada en pacientes con cardiopatía isquémica o vasculopatía periférica, ya que sus efectos secundarios son similares, aunque más leves, a los de la vasopresina.
- La **somatostatina** se administra inicialmente en bolo de 250 µg y posteriormente en perfusión continua (250 µg/hora) entre 2-5 días. La dosis de 500 µg/hora produce un mayor descenso en la presión portal, lo que algunos estudios consideran que podría traducirse en un mayor efecto hemostático y en una menor mortalidad en pacientes con hemorragia activa en la endoscopia inicial. Es un fármaco seguro con escasos y leves efectos secundarios (hiperglucemia, náuseas, vómitos).

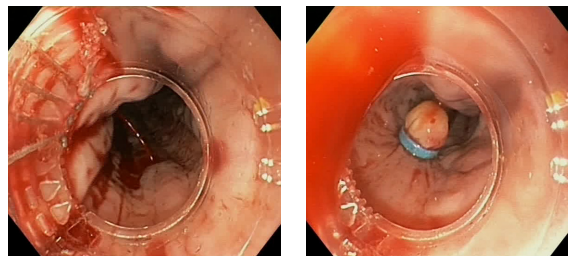
TERAPIA ENDOSCÓPICA

Técnicas endoscópicas de hemostasia:

- La **ligadura endoscópica de las varices esófago-gástricas** mediante **bandas elásticas (LEB)** surge en un intento de conseguir un tratamiento tan eficaz como la escleroterapia de inyección, pero con menos complicaciones. En el episodio agudo de la hemorragia por varices, la LEB debe realizarse lo antes posible, en las primeras 6-12 h, tras una mínima estabilización del paciente³⁵. Una vez objetivado el origen del sangrado en una variz, la banda debe colocarse en dicho punto o distal al mismo en ese cordón (**Figura 11**), con la finalidad de interrumpir el flujo ascendente (porto-ácigos).

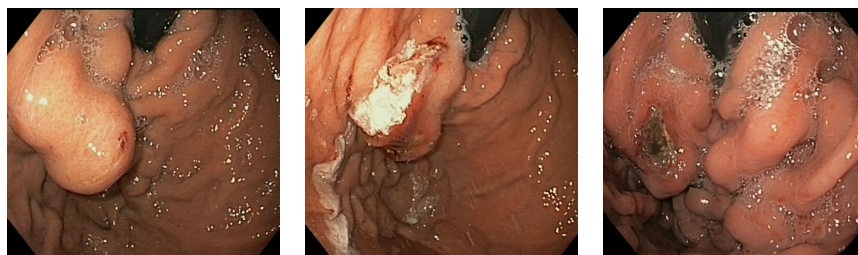
Si hay contenido hemático en la cavidad gástrica y no se logra identificar signos de sangrado reciente en las varices, en ausencia de otras lesiones potencialmente sangrantes, debe realizarse ligadura de todos los cordones, lo más distal posible, incluso en región subcardial si fueran evidentes. La incidencia de complicaciones tanto locales (úlceras, hemorragia, estenosis, dolor torácico,...) como sistémicas (bacteriemia, neumonía, peritonitis bacteriana espontánea,...) es menor con la obliteración con ligadura que con la escleroterapia.

Figura 11. Hemorragia por varices esofágicas. Ligadura endoscópica con bandas elásticas.



- El empleo de la **escleroterapia** queda limitado para aquellos casos en los que la ligadura no sea técnicamente posible (varices de pequeño tamaño, imposibilidad técnica en la succión de la variz por fibrosis,...). Ésta consiste en la inyección mediante control endoscópico de sustancias esclerosantes (polidocanol al 1-2%, etanolamina al 5%) dentro de la variz o perivariceal. Así se consigue la obliteración de las mismas mediante trombosis y/o reacción inflamatoria a su alrededor.
- Para las varices gástricas, el tratamiento endoscópico de elección es la **inyección de sustancias adhesivas como N-butil-cianoacrilato o isobutil-2-cianocrilato**, que polimerizan en contacto con la sangre (**Figura 12**). En manos expertas, esta terapia ha mostrado lograr el control de la hemorragia aguda por varices gástricas en más del 90% de los casos y ser más eficaz que la ligadura endoscópica. Las complicaciones de esta técnica incluyen el embolismo a distancia de cianoacrilato, la adhesión inadvertida del inyector a la variz y/o una úlcera profunda en área de la inyección.

Figura 12. Hemorragia por varices gástricas. Tratamiento mediante inyección de cianoacrilato: pre-tratamiento (12a), post-tratamiento (12b), revisión a las 72 h (12c).



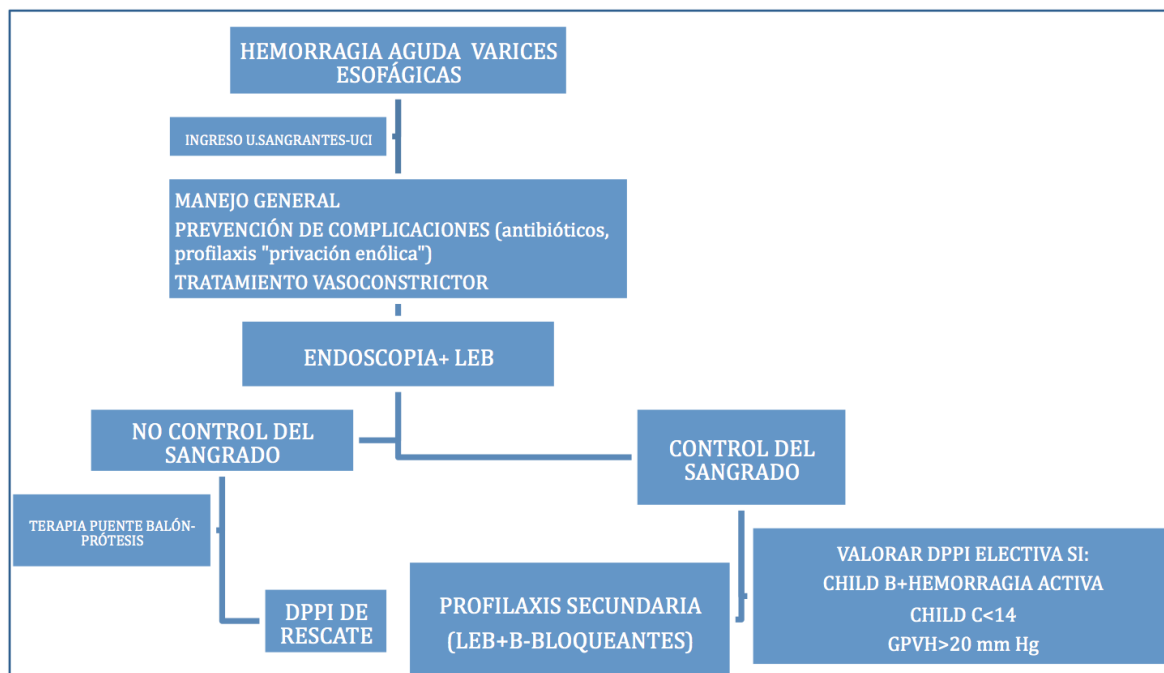
FRACASO DE TRATAMIENTO INICIAL

Si la combinación del tratamiento farmacológico y endoscópico es ineficaz para el control del sangrado, y siempre de manera transitoria, la hemostasia puede conseguirse con la colocación de un balón de taponamiento o una prótesis esofágica autoexpandible, previos a la implantación de una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI). El principal problema de las sondas-balón es que no pueden mantenerse más de 24-48 horas por riesgo de necrosis-rotura esofágica y que la recidiva del sangrado es la norma al desinflar el balón. Recientemente se ha propuesto la utilización de prótesis esofágicas metálicas autoexpandibles como alternativa al balón de Sengstaken. Datos preliminares sugieren que estas prótesis tendrían una eficacia similar pero menos efectos adversos que el balón.

Otras veces, tras un control inicial de la hemorragia con terapia combinada, los pacientes presentan un resangrado en los primeros 5 días. En estos casos y en función de su gravedad, puede considerarse realizar un segundo intento de tratamiento endoscópico, especialmente si la técnica endoscópica previa no se realizó en condiciones ideales, o plantearse directamente la DPPI. Si acontece una hemorragia masiva, es preciso conseguir inmediatamente el cese de la misma, mediante balón o prótesis autoexpandible como medidas transitorias, constituyendo la DPPI la terapia definitiva. La colocación de una DPPI “precoz”, tras conseguir hemostasia inicial con tratamiento combinado, puede indicarse en aquellos pacientes con “hemorragia varicosa de alto riesgo” (**Figura 13**). Este grupo, engloba aquellos enfermos con estadio funcional B de Child y sangrado activo en la endoscopia, aquellos con estadio C \leq 14 y pacientes con GPVH $>$ 20 mm Hg, por presentar mayor índice de fallo de tratamiento, resangrado y mortalidad. La colocación de una DPPI precoz consigue mejorar el pronóstico en estos pacientes^{36,37}.

La derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) consiste en la colocación, mediante un procedimiento de radiología intervencionista, de una prótesis recubierta de PTFE (politetrafluoretileno) entre la circulación portal y sistémica, en un intento de reducir la presión portal. La DPPI, como tratamiento de rescate en el episodio agudo hemorrágico, logra controlar la hemorragia en más del 90% de los pacientes. No obstante, a pesar de ello, la mortalidad en este escenario es superior al 50% en relación con infecciones, insuficiencia hepática o fallo multiorgánico.

Figura 13. Manejo de la hemorragia aguda por varices esofágicas.



DPPI: Derivación porto-sistémica percutánea intrahepática. LEB: Ligadura endoscópica con bandas.
GPVH: Gradiente de presión venosa hepática.

PROFILAXIS DE COMPLICACIONES

La administración de antibióticos profilácticos durante los 5 primeros días de ingreso hospitalario se ha demostrado eficaz en la prevención de peritonitis bacteriana espontánea y reduce la mortalidad asociada a la hemorragia por varices. En pacientes con fallo hepático avanzado, en tratamiento profiláctico con quinolonas o en áreas con resistencia a las mismas se considera indicado usar cefalosporinas de tercera generación por vía endovenosa (ceftriaxona 1g/24h).

La prevención de la encefalopatía hepática se realiza mediante la eliminación de restos hemáticos del tubo digestivo (enemas de lactulosa y lactulosa vía oral) y la profilaxis del síndrome de "privación" enólica mediante benzodiacepinas y neurolepticos.

5.1.4 · PROFILAXIS SECUNDARIA DE LA HEMORRAGIA VARICOSA

Todos los pacientes que han presentado un episodio agudo de hemorragia digestiva por varices, deben incluirse, inmediatamente después del mismo, en un protocolo de profilaxis secundaria, dado el elevado riesgo de recidiva hemorrágica (60%) y de mortalidad (30%) al año³⁸ que conllevaría su evolución natural. La terapia de elección para evitar el resangrado, es la combinación de tratamiento beta-bloqueante y ligadura con bandas elásticas. El meta-análisis que compara el tratamiento combinado con la ligadura endoscópica y los beta-bloqueantes en monoterapia, ha demostrado que la terapia combinada es significativamente más efectiva que la ligadura aislada para prevenir la recidiva

hemorrágica. Sin embargo, la terapia combinada es solo discretamente más efectiva que el tratamiento con beta-bloqueantes y nitratos (disminuye el riesgo de sangrado por varices, pero aumenta el riesgo de hemorragia por úlceras esofágicas), apreciándose una tendencia de mayor supervivencia con la terapia farmacológica aislada. Estos datos sugieren que la terapia farmacológica con beta-bloqueantes constituye la piedra angular del tratamiento combinado^{39,40,41}.

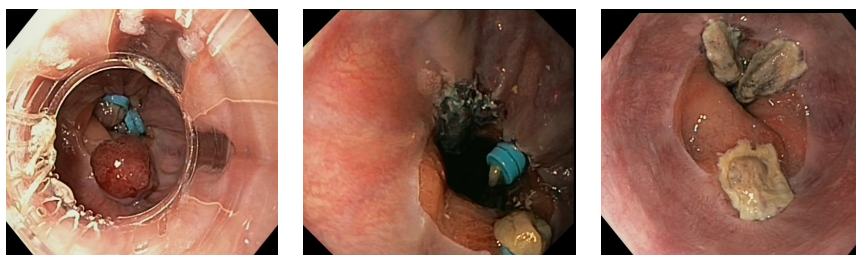
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico con beta-bloqueantes reduce significativamente el riesgo de recidiva hemorrágica y se asocia con un aumento de la supervivencia⁴². Un meta-análisis de 12 estudios controlados, demuestra una reducción significativa del riesgo de recidiva hemorrágica (descenso de un 20% a los 2 años) y una mejor supervivencia que se aproxima a la significación estadística. La combinación de beta-bloqueantes con nitratos (mononitrato de isosorbida) parece determinar un mayor descenso de la presión portal al atenuar el aumento de la resistencia vascular condicionada por éstos, aunque no consigue mejorar la supervivencia⁴³. Si bien es cierto que, el empleo de carvedilol en profilaxis secundaria no está extendido en el momento actual^{12,44}, existen numerosos estudios que demuestran que este fármaco es más seguro y más efectivo en la prevención del resangrado que los beta-bloqueantes no cardiosselectivos tradicionales^{30,31,45,46}.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Múltiples estudios han comparado la ligadura endoscópica (**Figura 14**) y la esclerosis en la profilaxis secundaria de la hemorragia varicosa. El objetivo del tratamiento endoscópico es la erradicación completa de las varices esofágicas para disminuir su riesgo de sangrado. En la prevención de la recidiva hemorrágica, un meta-análisis confirma que, la ligadura endoscópica reduce la incidencia de hemorragia y de complicaciones respecto a la esclerosis, y mejora la supervivencia⁴⁷. Sin embargo, la ligadura se asocia a una mayor tasa de recurrencia endoscópica de varices, por lo que es de capital importancia someterse a revisiones periódicas para detectar las mismas. Para conseguir la erradicación, deben programarse sesiones de ligadura a intervalos de 4 semanas hasta comprobarse la misma (ausencia de varices o varices demasiado pequeñas para ser aspiradas). Después de conseguirlo, deben realizarse endoscopias de seguimiento; la primera a los 3 meses, y posteriormente, cada 6-12 meses. La reaparición de varices es la norma y obliga a nuevas sesiones de ligadura, por lo que la vigilancia endoscópica se debe mantener de por vida.

Figura 14. Ligadura con bandas elásticas: colocación (14 a), revisión tras 24 h (14 b), escaras post-LEB tras 72 h (14 c).



TÉCNICAS DERIVATIVAS

Varios estudios controlados que han evaluado la DPPI frente a la terapia endoscópica han demostrado que la primera es más efectiva en la prevención de recidiva hemorrágica y presenta significativamente una mayor incidencia de encefalopatía hepática, siendo similar la supervivencia con ambas alternativas⁴⁸. Estos trabajos sugieren también que con la DPPI se obtienen peores resultados en aquellos pacientes con insuficiencia hepática avanzada. En la actualidad, estos datos deben ser interpretados con cautela, dado que estos estudios comparativos se realizaron hace años, con prótesis no recubiertas, que presentaban mayor incidencia de disfunción y menor eficacia clínica. En un reciente estudio controlado⁴⁹ que compara la utilización de DPPI con prótesis recubiertas frente al tratamiento farmacológico optimizado mediante la medida del GPVH demuestra que, si bien los pacientes aleatorizados a DPPI presentaron una menor incidencia de recidiva hemorrágica, no mejoraron su supervivencia ni su calidad de vida y presentaron un ligero aumento de los efectos adversos. Por tanto, en la profilaxis secundaria, la DPPI debe usarse solo en caso de fracaso del tratamiento estándar con beta-bloqueantes y ligadura. Actualmente, su colocación “precoz” está avalada por recientes estudios en el grupo de pacientes anteriormente mencionados, con “hemorragia varicosa de alto riesgo”³⁶.

MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA

Estudios recientes sugieren la conveniencia de determinar el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) en el paciente cirrótico con HPCS para personalizar su seguimiento e instaurar una terapia individualizada “a la carta”^{50,51,52}.

La dosis de los fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión portal se suele ajustar en función de parámetros clínicos como la tolerancia al mismo, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. No obstante, no existe correlación directa entre la eficacia del tratamiento y estas variables clínicas. La eficacia del tratamiento farmacológico puede monitorizarse mediante la respuesta hemodinámica al mismo, de forma que, cuando el GPVH disminuye por debajo de 12 mm Hg, el riesgo de hemorragia es prácticamente nulo. Si el gradiente no disminuye por debajo de 12 mm Hg pero experimenta una reducción del GPVH $\geq 20\%$ del valor basal, el riesgo de hemorragia por varices se sitúa por debajo del 10%. Los beta-bloqueantes consiguen un GPVH < 12 mm Hg en menos del 15% y en menos del 30% de los tratados con BBNS y nitratos. El descenso del GPVH $\geq 20\%$ del valor basal, se obtiene en alrededor del 30% de pacientes tratados con BBNS y en un 40 a 50% de los tratados con BBNS y nitratos. Si bien es cierto que el tratamiento de elección en la profilaxis secundaria de la hemorragia varicosa es la asociación de tratamiento farmacológico y ligadura con bandas elásticas, esta terapéutica podría modificarse con ciertos matices, en función de la respuesta completa, parcial o nula a los beta-bloqueantes, objetivada mediante GPVH.

5.2 · ASCITIS.

La ascitis definida como la acumulación patológica de líquido libre en la cavidad peritoneal, es la complicación más frecuente de la cirrosis hepática. Aproximadamente, entre el 40-60% de los pacientes con enfermedad hepática crónica compensada desarrollan ascitis en un plazo de 10 años durante el curso de la misma. La supervivencia aproximada de un paciente que desarrolla ascitis es del 85% al año y del 50% a los 5 años del diagnóstico. Su aparición, invariablemente, está asociada a trastornos de la función renal y de la hemodinámica sistémica.

Uno de los mecanismos fundamentales en la formación de ascitis radica en la existencia de una vasodilatación arterial esplácnica que aumenta a medida que progresa la enfermedad hepática y deriva en la incapacidad de excretar una cantidad adecuada de sodio en la orina. En las fases iniciales, esta vasodilatación territorial “selectiva” se compensa con un aumento del GC, pero en fases más avanzadas, el corazón no es capaz de compensar y de mantener el volumen arterial efectivo. Esta hipovolemia relativa conlleva la activación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), del sistema nervioso simpático (SNS) y la liberación de hormona antidiurética (ADH) que condicionan una retención renal de sodio y agua y una vasoconstricción de la vasculatura extraesplácnica (riñón, cerebro, piel y músculo) con el fin de mantener la presión arterial. Las arterias renales son muy sensibles al efecto vasoconstrictor de la angiotensina II, la noradrenalina y la vasopresina, lo que explica la baja perfusión renal y el bajo filtrado glomerular en los pacientes con cirrosis y ascitis. El incremento de la presión hidrostática en el lecho esplácnico, condicionado por el hiperaflujo en este área (liberación masiva local de óxido nítrico) y por el aumento de resistencias vasculares intrahepáticas, junto al aumento de la permeabilidad capilar y a la disminución de la presión oncótica, traen consigo la extravasación de líquido hacia la cavidad abdominal. Cuando dicha extravasación supera la capacidad de drenaje del sistema linfático esplácnico e infradiafragmático, tiene lugar la aparición de ascitis. El análisis del líquido ascítico en un paciente cirrótico con hipertensión portal se caracteriza por un gradiente de albúmina suero-ascitis (GASA) $>1.1\text{g/dL}$. Niveles bajos en la concentración total de proteínas del líquido, se asocian a mayor riesgo de infección. El recuento de neutrófilos y el cultivo del mismo, permiten confirmar o excluir la peritonitis bacteriana.

Los pacientes con cirrosis y ascitis tienen un riesgo elevado de presentar otras complicaciones de su enfermedad hepática, incluyendo ascitis refractaria, PBE, hiponatremia o síndrome hepatorenal (SHR). La ausencia de estas complicaciones permite calificar a la ascitis como “no complicada”. El tratamiento de los pacientes con ascitis no complicada varía en función del volumen de ascitis presente. La ascitis grado 1 (ascitis leve) sólo es detectable mediante ecografía abdominal y no requiere tratamiento. La ascitis grado 2 (moderada) se objetiva durante la exploración física abdominal y su manejo se basa en la restricción oral de sodio (80-120 mmol/día que equivale a 4,6-6,9 g de sal/día) asociada a tratamiento diurético (espironolactona+/- furosemida). La ascitis grado 3 o “a tensión” es aquella ascitis abundante que condiciona una marcada distensión abdominal y cuyo tratamiento radica en la realización de paracentesis evacuadoras de repetición de gran volumen con reposición de albúmina, asociadas a la restricción de sal y al empleo de la dosis mínima de diuréticos necesaria para evitar su reaccumulación.

El tratamiento diurético tiene como finalidad disminuir la reabsorción tubular de sodio en estos enfermos. Los diuréticos más efectivos en los pacientes con cirrosis y ascitis son los antagonistas de la aldosterona (espironolactona) que actúan disminuyendo la reabsorción de sodio a nivel del túbulo distal, mediante la inhibición competitiva de los receptores para la aldosterona. En caso de resultar insuficientes o presentar complicaciones como hiperkaliemia, pueden asociarse diuréticos de asa (furosemida o torasemida). El objetivo del tratamiento a largo plazo es mantener a los pacientes libres de ascitis con la dosis mínima de diuréticos, debiendo someter a estos enfermos, de forma periódica, a una monitorización clínica y bioquímica.

Entre un 5-10% de los pacientes desarrollan ascitis refractaria. Se considera “refractaria” aquella que no puede ser movilizada o que aparece precozmente a pesar de instaurar un tratamiento diurético adecuado. El concepto de ascitis refractaria incluye a aquellos pacientes que son “resistentes” al tratamiento diurético a pesar de alcanzar la dosis máxima permitida (400 mg de espironolactona + 160 mg de furosemida) y a aquellos pacientes “intratables”

porque la terapia diurética induce en ellos complicaciones secundarias: alteraciones iónicas (hiperpotasemia y/o hiponatremia), insuficiencia renal o encefalopatía hepática. La ascitis refractaria implica un pronóstico desfavorable en el paciente cirrótico, cuya supervivencia disminuye drásticamente a 6 meses, por lo que estos enfermos deben ser incluidos en lista de trasplante hepático. El tratamiento de esta entidad se basa en la realización de paracentesis evacuadoras de gran volumen con reposición de albúmina, pudiendo asociar tratamiento diurético en aquellos pacientes con natriuresis eficaz (>30 mmol/día). Otra alternativa es la colocación de una DPPI, indicada en aquellos pacientes que requieren paracentesis evacuadoras frecuentes o en los que las paracentesis no resultan efectivas por la presencia de una ascitis loculada.

5.3 · PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA.

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se define como la infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de un foco infeccioso intraabdominal. Clínicamente puede cursar de forma asintomática, paucisintomática o con síntomas poco específicos (fiebre, dolor abdominal, descompensación hidrópica, empeoramiento de la función hepática y/o renal, encefalopatía, ...) por lo que es preciso tener un elevado grado de sospecha para realizar un abordaje precoz.

El diagnóstico se establece, realizando una paracentesis diagnóstica, mediante el análisis celular del líquido ascítico (LA) al objetivar un recuento de polimorfonucleares $>250/\text{mm}^3$, sea el cultivo del LA positivo o negativo. Entre los microorganismos responsables mas comunes destacan los bacilos gram negativos (BGN) -Escherichia Coli- y, menos frecuentes, los cocos gram positivos -estreptococos y enterococos-. El tratamiento de elección se basa en la administración de cefalosporinas de 3ª generación y albúmina como expansor plasmático para mejorar la perfusión renal. Los pacientes con alto riesgo de desarrollar PBE, deben recibir profilaxis antibiótica. Así, debe realizarse profilaxis primaria con quinolonas, durante 1 semana en pacientes con episodio agudo de HDA por varices y de forma indefinida en pacientes con baja concentración de proteínas en líquido ascítico ($<1,5$ gr/dl), pacientes con cirrosis hepática avanzada (clasificación C de Child Pugh y bilirrubina total >3 g/dl), con disfunción renal (crea $>1,2$ gr/dl) o hiponatremia ($\text{Na}<130$ mmol/l). La profilaxis secundaria está indicada, de forma indefinida, en pacientes con episodio previo de PBE, dada la alta tasa de recurrencia.

5.4 · ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA.

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome que engloba un amplio espectro de alteraciones neuro-psiquiátricas (desde subclínicas hasta el coma), a consecuencia de una disfunción cerebral que se acontece en pacientes con insuficiencia hepática avanzada y/o derivaciones porto-sistémicas tras la exclusión de otras enfermedades cerebrales.

La EH manifiesta sintomática, es un evento que traduce la fase descompensada de la enfermedad hepática, al igual que la ascitis o la hemorragia varicosa. Si bien no existe ningún síntoma ni signo patognomónico, es frecuente la presencia de asterixis (reflejo mioclono negativo) que consiste en la pérdida del tono muscular y puede aparecer en otras entidades como la uremia, hipercapnia, sepsis.

Su diagnóstico se basa en manifestaciones clínicas sugestivas, la demostración de enfermedad hepática subyacente y la exclusión de otras causas. Ante un primer episodio de EH es obligado realizar una prueba de imagen que descarte posibles lesiones cerebrales ya que los síntomas en un paciente con EH pueden ser indistinguibles de otras etiologías.

Su manejo requiere la identificación y tratamiento de los factores precipitantes (infecciones, estreñimiento, hemorragia digestiva, fármacos -diuréticos, sedantes,...-, alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia renal,...) y el empleo de medidas hipoamoniémicas, siendo los disacáridos no absorbibles y la rifaximina, los fármacos de elección.

5.5 · INSUFICIENCIA RENAL. SÍNDROME HEPATORRENAL.

La insuficiencia renal (IR) se define como una reducción significativa del filtrado glomerular (FG). Clásicamente, la insuficiencia renal en el paciente cirrótico se ha considerado al objetivarse una reducción del filtrado glomerular con un valor de creatinina sérica mayor a 1.5mg/dl. En la actualidad, la clasificación *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), descrita inicialmente en pacientes críticos de la población general, define la insuficiencia renal en base a pequeñas variaciones de la creatinina respecto a su basal y no respecto a un punto de corte. Esta clasificación determina "Acute Kidney Injury (AKI)" como un aumento de creatinina mayor o igual a 0.3mg/dl en 48 horas o un aumento mayor o igual al 50% de la creatinina sérica basal. Se clasifican 3 estadios de AKI según la gravedad de la insuficiencia renal (AKI 1, AKI 2 y AKI 3).

Estudios recientes en pacientes con cirrosis indican que la combinación de ambas definiciones, la AKIN y la clásica, es superior a ambas por separado, ya que permite realizar un diagnóstico más precoz y mejora su capacidad pronóstica. En este sentido, se ha propuesto la nueva clasificación de la insuficiencia renal en base a los criterios AKI adaptados a pacientes con cirrosis hepática (**Tabla 4**).

Tabla 4. Clasificación de la insuficiencia renal en base a los criterios AKI adaptados a pacientes con cirrosis hepática³⁷.

ESTADIO	CRITERIO
AKI 1A	Aumento de creatinina ≥ 0.3 mg/dl o del 50% respecto al valor basal con un valor final ≤ 1.5 mg/dl
AKI 1B	Aumento de creatinina ≥ 0.3 mg/dl o del 50% respecto al valor basal con un valor final >1.5 mg/dl
AKI 2	Aumento de creatinina 2-3 veces respecto al valor basal
AKI 3	Aumento de creatinina >3 veces respecto al valor basal

La insuficiencia renal del paciente con cirrosis hepática puede estar originada por múltiples causas. Su diagnóstico etiológico es esencial, ya que el tratamiento y el pronóstico difieren considerablemente. Entre las causas más frecuentes destacan:

- **Síndrome Hepatorrenal (SHR):** Es una IR de carácter funcional y potencialmente reversible, consecuencia de una vasoconstricción arteriolar intrarrenal intensa condicionada por la vasodilatación esplácnica presente en el paciente con cirrosis hepática y ascitis. Se diferencian dos tipos:
 - **SHR tipo 1:** Insuficiencia renal aguda de instauración brusca y rápidamente progresiva. Se caracteriza por un deterioro notable y rápidamente progresivo de la función renal, con creatinina que alcanza valores superiores a 2.5 mg/dl en menos de 2 semanas. Si bien en la mayoría de las ocasiones no se identifica una causa desencadenante, puede producirse en el contexto de una infección bacteriana, una hemorragia digestiva o una hepatitis alcohólica grave.
 - **SHR tipo 2:** Insuficiencia renal moderada y estable, de instauración más lenta, con un aumento de creatinina entre 1.5 y 2.5 mg/dl. Se asocia típicamente a la ascitis refractaria.
- Hipovolemia secundaria a hemorragia por varices esófago-gástricas, exceso de tratamiento diurético o pérdidas en relación con vómitos o diarrea. Su mecanismo fisiopatológico es el de una insuficiencia renal prerrenal por disminución del volumen intravascular y secundariamente del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular. Si esta depleción intravascular es mantenida y severa puede condicionar una necrosis tubular aguda (NTA).
- Enfermedades renales intrínsecas como las glomerulonefritis por depósito de inmuno-complejos circulantes o el daño renal por hipertensión arterial o diabetes mellitus.
- Nefrotoxicidad. Fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los aminoglucósidos o los antihipertensivos pueden resultar nefrotóxicos en el paciente cirrótico.

En la evaluación inicial del paciente con cirrosis hepática e insuficiencia renal se debe, por tanto, descartar el uso de fármacos nefrotóxicos, situaciones de hipovolemia que condicionen disminución del volumen intravascular, así como enfermedades propias del riñón. Posteriormente, se realizará una expansión plasmática con albúmina durante 48 horas y en caso de ausencia de respuesta, se investigará la existencia de una infección subyacente. Las infecciones son la causa más frecuente de insuficiencia renal en el paciente hospitalizado con cirrosis hepática, siendo entre ellas la más frecuente la PBE.

Respecto al tratamiento, como regla general, en todo paciente cirrótico con insuficiencia renal aguda debe suspenderse la terapia con diuréticos. Los pacientes con ascitis a tensión deben tratarse con paracentesis evacuadoras con expansión de albúmina. Si la causa de la insuficiencia renal aguda es la hipovolemia, ésta debe corregirse mediante la administración de fluidos. Aunque no existen datos definitivos para contraindicar el empleo de betabloqueantes en pacientes cirróticos con insuficiencia renal aguda, es probable que éstos se beneficien de la suspensión de los mismos por sus efectos deletéreos (reducción del gasto cardíaco e hipotensión secundaria). El tratamiento del síndrome hepatorrenal tipo 1 se basa en la administración de terlipresina en combinación con albúmina, si bien la terapia definitiva de este cuadro conlleva la realización de un trasplante hepático.

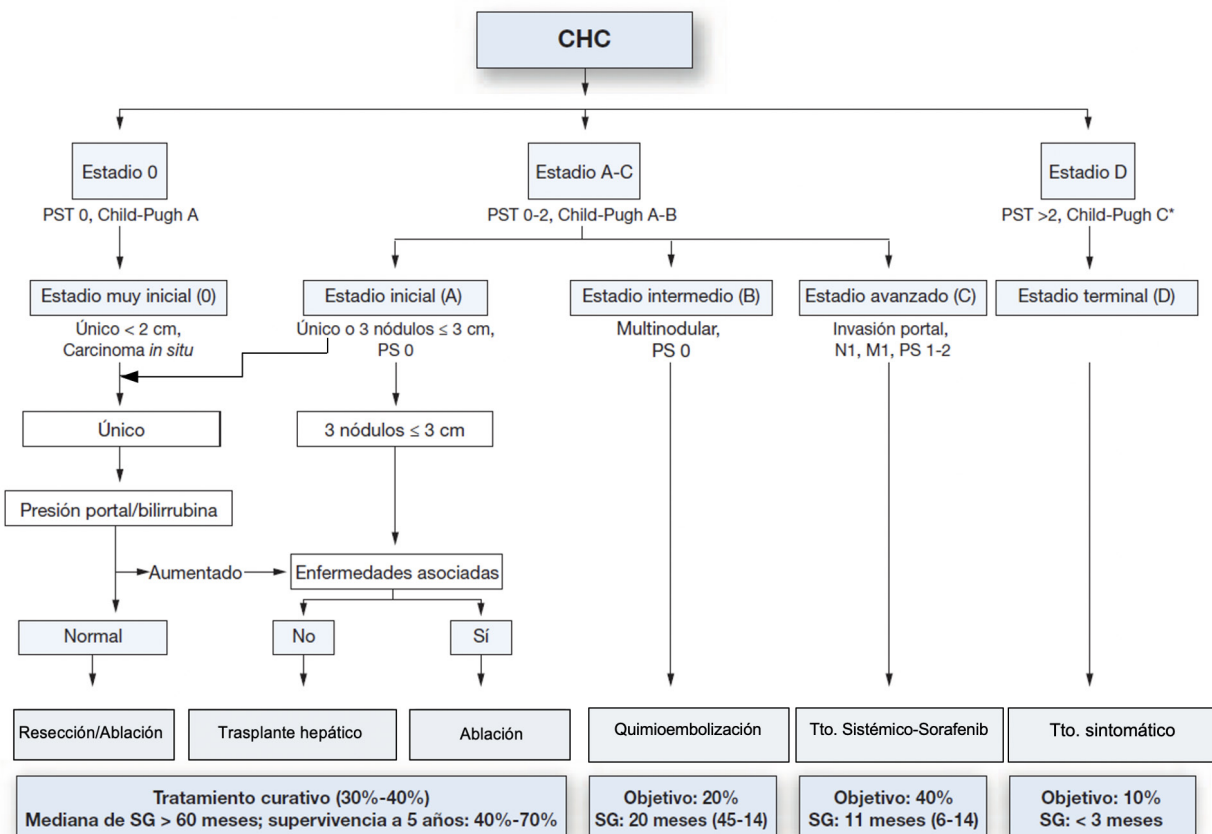
5.6 · HEPATOCARCINOMA.

El carcinoma hepatocelular es el tumor hepático primario maligno más frecuente y generalmente asienta sobre hígado cirrótico. Como estrategia de cribado poblacional, en pacientes con cirrosis hepática se recomienda la realización de ecografía cada seis meses para su despistaje.

El diagnóstico de hepatocarcinoma se establece con el hallazgo en técnicas de imagen dinámicas, como la tomografía computerizada o la angiorresonancia magnética, de un nódulo hipervascular en fase arterial con lavado precoz en fase venosa. En el momento actual, la ecografía con contraste recomendada en guías clínicas previas ha sido abandonada dada la posibilidad de mostrar el mismo comportamiento en los colangiocarcinomas, tumores que asientan también más frecuentemente en pacientes con cirrosis que en la población general.

El sistema de estadificación BCLC⁵³ (Barcelona Clinic Liver Cancer) permite la clasificación de los pacientes en función de las características tumorales y de la enfermedad hepática, y facilita la asignación de un tratamiento de elección individualizado (**Figura 15**). La cirugía, la ablación percutánea (radiofrecuencia o alcoholización) y el trasplante hepático son alternativas con intención curativa aplicables en pacientes con hepatocarcinoma en estadios precoces. Los tratamientos paliativos, indicados en estadios intermedios o avanzados incluyen la quimioembolización transarterial (TACE), la *radioembolización mediante esferas de Ytrio-90* y tratamientos sistémicos como Sorafenib (inhibidor multiquinasa que mejora la supervivencia en pacientes con tumores avanzados).

Figura 15. Sistema de estadiaje BCLC actualizado y estrategia de tratamiento, 2011.



5.7 · SÍNDROME HEPATOPULMONAR. HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR

El síndrome hepatopulmonar (SHP) se caracteriza por un defecto en la oxigenación arterial inducida por una dilatación vascular pulmonar en el contexto de una enfermedad hepática con o sin hipertensión portal. Su fisiopatología se basa en: 1. alteración en la difusión, por cambios en la pared vascular, y 2. desequilibrio en la perfusión, por la presencia de dilataciones vasculares, de cortocircuitos intrapulmonares y porto-pulmonares, y de un estado hiperdinámico. La manifestación clínica más habitual es la disnea. El diagnóstico se establece al detectar un descenso de la presión arterial de oxígeno por debajo de 80 mmHg en la gasometría arterial y tras realizar un ecocardiograma transtorácico con suero salino que evidencie la vasodilatación de los capilares pulmonares. En la actualidad, no existe un tratamiento médico efectivo para el SHP, siendo el trasplante hepático la única opción eficaz. Respecto a la terapia farmacológica, se han comunicado escasos estudios no controlados utilizando fármacos dirigidos a diversos mecanismos implicados en su patogenia y en la de la HTP: análogos de somatostatina, beta-bloqueantes, inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores del óxido nítrico, indometacina, glucocorticoides, inmunosupresores, vasoconstrictores pulmonares e incluso antibióticos para reducir la translocación bacteriana intestinal.

El único tratamiento eficaz es el trasplante hepático, contraindicado cuando la presión arterial de oxígeno es inferior a 50 mmHg. Existen varios tratamientos farmacológicos en estudio, basados en el uso de análogos de la somatostatina, betabloqueantes o inhibidores de la ciclooxigenasa entre otros.

La hipertensión portopulmonar (HPP) se define como el aumento de la presión en la arteria pulmonar por encima de 25 mmHg que ocurre en presencia de hipertensión portal con o sin enfermedad hepática avanzada. Los mecanismos fisiopatológicos que la condicionan son el aumento del flujo sanguíneo secundario a la presencia de circulación hiperdinámica y el aumento de la resistencia en la microcirculación pulmonar. Su manejo se basa en el tratamiento farmacológico con prostanoides, inhibidores de la endotelina o inhibidores de la fosfodiesterasa, estando indicado el trasplante hepático sólo en aquellos pacientes que hayan presentado respuesta al tratamiento vasodilatador.

6 · CLASIFICACIONES PRONÓSTICAS EN LA HEPATOPATÍA CRÓNICA: CHILD PUGH, MELD SCORE

La clasificación de **Child Pugh** (Tabla 5) es un sistema de estadificación introducido en 1964 por Child y Turcotte para estratificar el riesgo quirúrgico en pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal. Posteriormente, fue modificado por Pugh en el año 1972, que cambió el parámetro de estatus nutricional por el tiempo de protrombina, siendo ésta la escala vigente en la actualidad para evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica, principalmente de la cirrosis, así como la necesidad de trasplante hepático. La escala de Child emplea cinco variables clínicas de la enfermedad hepática midiéndose cada una de ellas entre 1-3, de menor a mayor severidad. El daño hepático crónico secundario a cirrosis u otra enfermedad hepática se clasifica en las clases A, B o C de Child-Pugh, usando para el total la suma de la puntuación de cada una de las variables⁵⁴.

Tabla 5. Clasificación de Child-Pugh. Tasas de supervivencia al año y a los 2 años.

VARIABLES CLÍNICAS	1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS
ENCEFALOPATÍA	No	Leve-Moderada (grados I-II)	Grave (grados III-IV)
ASCITIS	No	Escasa-moderada (respuesta a diuréticos)	Abundante (refractaria a diuréticos)
BILIRRUBINA* (mg/dl)	<2	2-3	>3
ALBÚMINA (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Tiempo protrombina (INR)	<1.7	1.7-2.3	>2.3
CLASE DE CHILD-PUGH (puntuación total)		Supervivencia 1a	Supervivencia 2a
CLASE A	5-6 puntos	100%	85%
CLASE B	7-9 puntos	81%	57%
CLASE C	10-15 puntos	45%	35%

*En la colangitis esclerosante primaria y la colangitis biliar primaria, las referencias de bilirrubina varían para reflejar el hecho de que, en estas enfermedades, lo característico es una elevación de los niveles de bilirrubina.

Adicional a la escala de Child-Pugh, se usa el “modelo de enfermedad hepática terminal” o **MELD** (Model for End Stage Liver Disease) (**Tabla 6**) cuya utilidad se basa en la predicción de supervivencia de pacientes en lista de espera de trasplante hepático⁵⁵. Este índice se publicó originalmente para estimar la supervivencia en pacientes sometidos a la colocación de una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) y demostró ser superior al índice pronóstico de Child-Pugh. Posteriormente fue adoptada con el fin priorizar el trasplante hepático en pacientes cirróticos en función de su gravedad y no de su antigüedad en la lista de espera. Se calcula mediante una fórmula que incluye los valores en sangre de bilirrubina, creatinina y el INR.

$$\text{MELD} = 3.8 [\text{Ln bilirrubina (mg/dL)}] + 11.2 [\text{Ln INR}] + 9.6 [\text{Ln creatinina (mg/dL)}] + 6.4$$

La UNOS (United Network of Organ Sharing) ha hecho las siguientes modificaciones en la puntuación:

- Si los pacientes han sido dializados dos veces dentro de los últimos 7 días, entonces el valor de creatinina debe puntuar 4
- Cualquier valor menor a 1, se reemplaza por 1 en la fórmula para prevenir que existan puntuaciones menores a 0

Tabla 6. Clasificación de MELD. Mortalidad a los 3 meses.

MELD	Mortalidad a los 3 meses
≥ 40	71-100%
30-39	52.6-74.5%
20-29	19.6-45.5%
10-19	6-20%
≤ 9	1.9-3.7%

La aparición de hiponatremia dilucional ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/l}$) en la cirrosis hepática descompensada es un factor predictivo negativo de supervivencia. De hecho, el riesgo relativo de mortalidad de los pacientes en lista de espera con cirrosis descompensada e hiponatremia es entre 6-15 veces superior al de los pacientes con cirrosis descompensada sin hiponatremia. En esta línea, existen estudios publicados que demuestran que la adicción de sodio sérico al MELD puede mejorar su capacidad pronóstica⁵⁶.

Además de estos dos índices pronósticos de la enfermedad hepática crónica, se han propuesto varias herramientas no invasivas para la detección de varices esófago-gástricas. Así, según la Conferencia de Baveno VI¹², en los pacientes con hepatopatía crónica compensada con una elastografía de transición $< 20 \text{ kPa}$ y una cifra de plaquetas $> 150.000 \times 10^9/\text{ml}$, se podría evitar la realización de endoscopia para despistaje (método indirecto y relativamente invasivo), dada su baja probabilidad de presentar varices de alto riesgo, inferior al 5%. Del resto de “scores” evaluados, solo la combinación del Índice LOX que incluye el recuento plaquetario, INR, ALT y AST y del Índice Forn’s basado en la edad, la cifra de plaquetas, GGT y la cifra de colesterol parecen tener el mejor rendimiento diagnóstico (ABC 0.8 y valor predictivo negativo [VPN] 90%) en la predicción de VEG.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

• II •

1 · JUSTIFICACIÓN

La hipertensión portal es un síndrome caracterizado por un aumento de presión hidrostática en el territorio venoso portal. Se define como tal, el incremento de gradiente de presiones entre la vena porta y la vena cava que excede los valores considerados como normales (3-5 mm Hg). Este aumento sostenido de la presión portal, ocasiona el desarrollo de circulación colateral que deriva una parte del flujo sanguíneo portal a la circulación sistémica sin pasar por el hígado, en un intento de “desaguar” la excesiva presión de este circuito, dando origen entre otras, a las varices esofágicas. Si el gradiente es ≥ 10 mm Hg, pueden aparecer las complicaciones clínicas de la hipertensión portal como varices esofágicas, ascitis y encefalopatía (Hipertensión Portal Clínicamente Significativa -HPCS-) y si es > 12 mm Hg, las varices tienen riesgo de sangrado. Un gradiente > 16 mm Hg se asocia significativamente a un mayor riesgo de resangrado y mortalidad, y con una cifra > 20 mm Hg, el paciente presenta mayor índice de fallo en el control de la hemorragia y mayor estancia hospitalaria, necesidades transfusionales, riesgo de resangrado y mortalidad.

Actualmente, la ligadura endoscópica con bandas elásticas de varices esófago-gástricas está indicada en el tratamiento y en la profilaxis de la hemorragia por varices en los pacientes con hipertensión portal^{12,57}. Existe cierta controversia, en el manejo del episodio agudo de sangrado, respecto a la necesidad o no de mantener tratamiento con vasoconstrictores después de conseguir una adecuada hemostasia mediante terapia endoscópica. A priori, algunos estudios sugieren que tras la ligadura endoscópica de las varices existe un aumento transitorio del GPVH, traducido en cambios “prácticamente inmediatos” en la hemodinamia y en la rigidez hepática⁵⁸, lo que apoyaría la teoría de mantener vasoconstrictores tras la terapéutica urgente. Dada la complejidad de realizar gradiente “preligadura urgente” en el paciente sangrante por varices, por la demora de tiempo que supondría para su tratamiento y la dificultad técnica y de acceso al gradiente “urgente”, quizás pudiera ser posible acercarse a conocer qué sucede con la presión portal tras la ligadura, determinando un gradiente pre y otro 24 horas post procedimiento en los pacientes cirróticos incluidos en el protocolo de erradicación de varices con bandas elásticas que acuden programados a realizarse la técnica. En caso de confirmarse el aumento de gradiente postligadura, nuestra posición se alinearía con las recomendaciones de las guías actuales, que indican mantener el tratamiento con vasoconstrictores en el episodio agudo de hemorragia por varices a pesar de haber logrado con éxito el control del sangrado mediante la ligadura endoscópica.

Por otro lado, estudios recientes sugieren la conveniencia de determinar el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) en el paciente cirrótico con HPCS para personalizar su seguimiento e instaurar una terapia individualizada “a la carta”. En la actualidad, la medición del dicho gradiente, también denominado porto-cava (GPC), se realiza mediante cateterismo de las venas suprahepáticas. Se trata de un método relativamente sencillo, reproducible y con escasos riesgos, que se considera la técnica de elección en el estudio del paciente con hipertensión portal. No obstante, dado su carácter invasivo y, sobre todo, por la necesidad de disponer de centros y personal con capacidad y experiencia en su realización, se están valorando otras técnicas ultrasonográficas “no invasivas” como la elastografía de transición (ET) y elastometría bidimensional hepática (2D-SWE), capaces de acercarnos a determinar este gradiente y que podrían permitirnos prescindir en un futuro, del cateterismo hepático con esta indicación^{18,59}.

2 · HIPÓTESIS DE TRABAJO

- I. La ligadura endoscópica de varices esófago-gástricas condiciona un aumento, al menos transitorio, de presión portal en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal.
- II. En los pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal, la determinación de la rigidez hepática mediante técnicas no invasivas (elastometría shear wave bidimensional y elastografía de transición), presenta elevada precisión diagnóstica, pudiendo equipararse a la estimación invasiva de la hipertensión portal mediante el cateterismo de las venas hepáticas para confirmar o descartar el riesgo de sangrado por varices (gradiente > 12 mm Hg ó ≤ 12 mm Hg).

3 · OBJETIVOS

3.1 · OBJETIVOS PRINCIPALES

- Estimar el “efecto, al menos, transitorio” de la ligadura con bandas elásticas de las varices esófago-gástricas sobre la hipertensión portal, en términos de variación del gradiente de presión venosa hepática en las primeras 24 horas tras la técnica endoscópica.
- Determinar la capacidad diagnóstica de las técnicas no invasivas (elastometría bidimensional shear wave y elastografía de transición, hepáticas) en la estimación de hipertensión portal con riesgo de sangrado por varices en el paciente cirrótico.
- Elaborar posibles algoritmos diagnósticos basados en la combinación de técnicas de elastografía con otros parámetros, para confirmar o descartar hipertensión portal con riesgo de sangrado por varices esófago-gástricas en el paciente cirrótico.

3.2 · OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar las variaciones post-ligadura de gradiente de presión hepática, elastometría hepática bidimensional shear wave (2D-SWE) y elastografía hepática de transición (ET) en función de la cifra de gradiente basal.
- Determinar el porcentaje de pacientes en los que la ligadura endoscópica de varices esófago-gástricas, ha determinado un incremento del gradiente de presión venosa hepática superior al 20%.
- Valorar la relación entre gradiente de presión hepática y el aspecto endoscópico de las varices esófago-gástricas en los pacientes incluidos en el protocolo de erradicación con bandas elásticas.
- Valorar la relación entre la valoración no invasiva de la hipertensión portal y el aspecto endoscópico de las varices esófago-gástricas en los pacientes incluidos en el protocolo de erradicación con bandas elásticas.

- Establecer la correlación entre el gradiente de presión hepática - elastometría hepática bidimensional shear wave (2D-SWE) y entre gradiente de presión hepática-elastografía hepática de transición (ET).
- Establecer la correlación entre las dos técnicas ultrasonográficas no invasivas para valoración de la hipertensión portal: elastometría hepática bidimensional shear wave (2D-SWE) y la elastografía hepática de transición (ET).

MATERIAL Y MÉTODOS

• III •

1 · DISEÑO DEL ESTUDIO

Este trabajo es un estudio de cohorte, prospectivo, desarrollado a partir del seguimiento de pacientes con hepatopatía crónica en protocolo de erradicación con bandas elásticas para profilaxis primaria o secundaria de hemorragia digestiva por varices esófago-gástricas. Los pacientes incluidos no modificaron su pauta de tratamiento habitual con β -bloqueantes.

2 · SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes incluidos en este estudio fueron asistidos en la Unidad de Agudos de Aparato Digestivo del Hospital Universitario La Paz, durante un periodo de 12 meses (febrero 2018 - febrero 2019). Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron todos los siguientes criterios:

2.1 · CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnosticados de hepatopatía crónica con hipertensión portal.
- Antecedente de ligadura con bandas elásticas sobre varices esofágicas en los 12 meses previos.
- Precisar sesión de ligadura endoscópica para profilaxis primaria o secundaria de hemorragia digestiva por varices esófago-gástricas.
- Mantener su pauta de tratamiento habitual con β -bloqueantes si los hubiera.
- Firma del consentimiento informado específico por parte del paciente.

2.2 · CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Cavernomatosis portal o trombosis del área esplácnica.
- Cirugía previa de la HTP o esplenectomía.
- Portador de derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI).
- Hepatocarcinoma en estadio B y C (BCLC).
- Trastorno de la coagulación no corregible que limite la determinación del gradiente porto-cava.
- Embarazo o lactancia.
- Síndrome coronario agudo reciente, enfermedad cardíaca isquémica clínicamente inestable, insuficiencia cardíaca aguda, trastornos severos del ritmo cardíaco que contraindiquen la endoscopia.
- Pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas graves que impidan la comprensión del estudio y su familiar/ tutor presente negativa a la firma del Consentimiento Informado.
- Negativa a la firma del Consentimiento Informado.

3 · ÉTICA Y LEGISLACIÓN

En base a la “Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica”, a todos los pacientes incluidos en el estudio, se les proporcionó una hoja de información sobre el mismo y todos ellos firmaron un documento de consentimiento informado. Los procedimientos seguidos están de acuerdo con las normas éticas de la “Declaración de Helsinki” y han sido revisados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz. (Código HULP: PI-3068)

4 · ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

El número de pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el área hospitalaria de referencia (505.644 habitantes) durante los 12 meses del periodo de estudio, fue lo que determinó el tamaño muestral. De acuerdo con los resultados obtenidos, esta muestra de 30 pacientes permite detectar una diferencia de GPVH ≥ 2.4 mmHg (asumiendo una desviación típica de la media de las diferencias de 3.1 mmHg) con un nivel de confianza del 99% y una potencia del 95%.

5 · PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO

Todos los pacientes incluidos fueron sometidos, previa analítica con hemograma y hemostasia, y reposición de plaquetas o factores de coagulación si fue preciso, a una determinación del gradiente de presión hepática basal (GPVH PRE).

A dichos pacientes se les hizo, asimismo, una valoración no invasiva de la HTP, en base a la rigidez hepática, mediante técnicas no invasivas basadas en ultrasonografía (elastometría bidimensional shear wave [2D-SWE PRE; Toshiba Xario 200, Toshiba, Japón] y elastografía de transición [ET PRE; Fibroscan®, Echosens, Francia]).

Posteriormente, se les realizó una endoscopia, sin conocer los resultados de la manometría hepática, para ligadura con bandas sobre las varices esofágicas, según guías de práctica clínica.

Después de la ligadura, fueron sometidos a una segunda medida de presiones (GPVH POST) a las 24 horas para confirmar o no la variación de la presión portal.

Para minimizar las molestias ocasionadas por dos medidas de GPVH con escaso intervalo de tiempo entre ambas, se dejó canalizada la vena yugular derecha desde el primer procedimiento para facilitar, sin necesidad de nuevo acceso venoso, la medición del segundo gradiente.

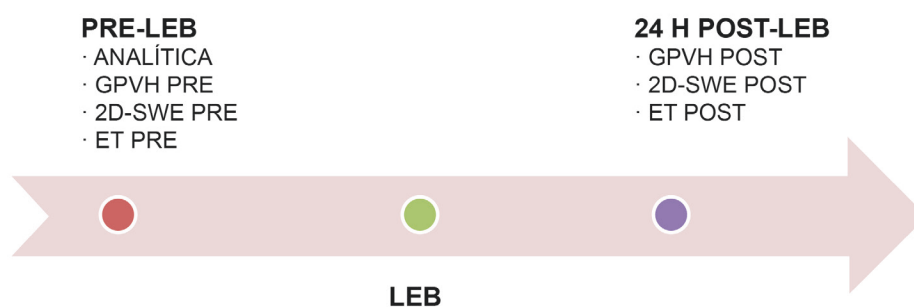
También se repitió una segunda valoración no invasiva de la hipertensión portal, en base a la rigidez hepática, mediante elastometría bidimensional shear wave (2D-SWE POST) y elastografía de transición (ET POST).

Para todas estas exploraciones, los pacientes no modificaron su tratamiento habitual con β -bloqueantes.

Cada paciente sólo fue incluido una vez en la muestra, aunque precisara nueva ligadura con bandas durante el año de estudio.

La secuencia de actuaciones del procedimiento del estudio aparece recogida en la **Figura 16**.

Figura 16. Procedimiento del estudio.



GPVH: gradiente de presión venosa hepática; 2D-SWE: elastometría bidimensional; ET: elastografía de transición;
LEB: ligadura endoscópica con bandas

6 · VALORACIÓN CLÍNICO-ANALÍTICA

6.1 · ANAMNESIS y VARIABLES RECOGIDAS EN LA HISTORIA CLÍNICA.

- Sexo
- Edad
- Causa de hepatopatía
- Tipo de profilaxis: primaria o secundaria
- Número sesiones de ligadura endoscópica con bandas previas
- Profilaxis con β -bloqueantes (tipo, dosis)

6.2 · EXPLORACIÓN FÍSICA

- Tensión arterial (mm Hg)
- Frecuencia cardíaca (lpm)

6.3 · ANALÍTICA

- Hemograma (plaquetas), tiempo de protrombina, INR, fibrinógeno, bilirrubina total, albúmina, creatinina.

7 · TÉCNICAS REALIZADAS

7.1 · GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA (GPVH)

El gradiente de presión venosa hepática se determinó, según las recomendaciones internacionalmente aceptadas^{8,60}, por dos radiólogos expertos, en la Unidad de Radiología Intervencionista del Hospital Universitario La Paz, previo ayuno de 6 horas y reposición de plaquetas, fibrinógeno o factores de coagulación según fue preciso. Si el paciente presentaba trombopenia severa (plaquetas < 50.000/mcL) o coagulopatía (INR >1.5, fibrinógeno <150 mg/dL) se procedía a la transfusión de plaquetas o infusión de complejo protrombínico/fibrinógeno, respectivamente, media hora antes de la realización del procedimiento. Tras aplicación de anestesia local, en condiciones de asepsia, se canuló la vena yugular interna derecha con un introductor de 8-10 Fr mediante técnica de Seldinger y se introdujo un catéter-balón bajo control fluoroscópico hasta la cateterización de la vena suprahepática derecha. Con el catéter a 2 cm del ostium de la suprahepática en la cava inferior y siempre comprobando una diferencia de presiones menor de 1 mm de Hg entre ambas, se midió la presión suprahepática libre (PSL) y después, la presión enclavada (PSE). Para ésta última determinación, se ocluyó la vena suprahepática hinchando el balón situado en la punta del catéter con aire, con inyección de contraste para comprobar la correcta oclusión de la vena. La cifra definitiva de gradiente se obtuvo tras realizar 3 mediciones de la PSL y 3 mediciones de la PSE y se estableció calculando la diferencia entre la media de las presiones libre y enclavada.

7.2 · ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL (2D-SWE)

La elastometría bidimensional se realizó en la Unidad de Técnicas de Aparato Digestivo del Hospital Universitario La Paz, previo ayuno de 6 horas. Para realizar la técnica, se utilizó un equipo de ultrasonografía, Toshiba Xario 200® (Toshiba, Japón), empleando un transductor de 3.5 MHz. Con el paciente colocado en decúbito supino y con su brazo derecho en máxima abducción, el explorador colocaba el transductor en un espacio intercostal que permita una correcta valoración ecográfica del lóbulo hepático derecho. Las mediciones de rigidez hepática se realizaron estableciendo una ventana fija de 3x3 cm, a 2 cm de la cápsula de Gleason, libre de estructuras vasculares. Una vez localizada el área, con el paciente en apnea, se determinó una región de interés (ROI) circular, de 1 cm de diámetro, predeterminada, que correspondía a la zona más homogénea de nuestra ventana y se obtuvo un valor en kilopascales. Para determinar la cifra de rigidez que se estableció como definitiva, se realizaron un total de 5 mediciones hepáticas, obteniendo su mediana.

7.3 · ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (ET)

La elastografía de transición se realizó en la Unidad de Técnicas de Aparato Digestivo del Hospital Universitario La Paz, previo ayuno de seis horas. Para realizar esta exploración “no invasiva” se empleó el dispositivo Fibroscan® (Echosens, Francia) que consta de un transductor de ultrasonidos (5MHz) acoplado sobre el eje de un vibrador. Con el paciente colocado en decúbito supino, con el brazo derecho en máxima abducción y ligera flexión del tronco hacia la izquierda para conseguir la máxima amplitud de los espacios intercostales, se localizó el punto seleccionado en la línea media axilar a la altura del hígado para iniciar la exploración. Una vez determinado el punto, se presionó el botón de la sonda para generar una vibración de baja frecuencia. Para determinar el valor de rigidez que se estableció como definitivo, se realizaron un total de 10 mediciones hepáticas, obteniendo la mediana en kilopascales (kPa). Se consideraron mediciones correctas aquellas en las que el rango intercuartílico (IQR)

no excedía el 30% del valor de la mediana y aquellas en las que la proporción de mediciones válidas respecto al total de las realizadas fuese de al menos el 60%.

7.4 · GASTROSCOPIA

La endoscopia digestiva para eventual colocación de bandas elásticas como profilaxis de la hemorragia varicosa se realizó en la Unidad de Hemorragia Digestiva del Hospital Universitario La Paz, bajo sedación administrada por anestesista. Los endoscopios utilizados fueron Olympus (GIF-H 165, GIF-H180, GIF-H190) y el sistema de bandas elásticas empleado fue Speedband Superview Super7 Multiple Band Ligator (Boston Scientific). La clasificación de las varices esofágicas, fue realizada por dos endoscopistas expertos, y responde a pequeñas y grandes^{57,61}, identificando además signos de riesgo de sangrado (puntos rojos, variz sobre variz). La ligadura endoscópica se indicó, según guías de práctica clínica, para profilaxis primaria en varices grandes o varices pequeñas con puntos rojos y/o estadio C de Child y en profilaxis secundaria hasta la erradicación de los cordones varicosos.

8 · RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se realizó en un Cuaderno de Recogida de Datos, debidamente anonimizado, para posteriormente completar una base de datos diseñada en Access. Esta base se diseñó cumpliendo los requisitos de privacidad, confidencialidad y anonimato, atendiendo a la Ley orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y al R.D. 1720/2007 que aprueba el reglamento de desarrollo de la mencionada ley.

8.1 · VARIABLES BASALES RECOGIDAS EN EL DÍA 0 (VARIABLES PRE)

- Sociodemográficas: edad, sexo.
- Clínicas: Causa de hepatopatía, tipo de profilaxis de HVE: primaria o secundaria, profilaxis con β -bloqueantes (tipo, dosis), tensión arterial (mm Hg), frecuencia cardiaca (lpm), estadio de Child, puntuación MELD.
- Analíticas: hemograma (plaquetas), funcionalidad hepática (INR, bilirrubina, albúmina, fibronógeno), creatinina .
- Relacionadas con el GPVH PRE: valor absoluto del GPVH (mmHg).
- Relacionadas con las técnicas elastométricas PRE: Valores de rigidez hepática medidos mediante 2D-SWE (kPa) y ET (kPa).
- Relacionadas con la gastroscopia: Clasificación endoscópica de las varices (pequeñas-grandes / signos de riesgo sangrado) y número sesiones previas de ligadura endoscópica con bandas.

8.2 · VARIABLES RECOGIDAS EN EL DÍA +1 (VARIABLES POST)

- Relacionadas con el GPVH POST: valor absoluto del GPVH (mmHg).
- Relacionadas con las técnicas elastométricas POST: Valores de rigidez hepática medidos mediante 2D-SWE (kPa) y ET (kPa).

9 · ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado mediante el paquete estadístico SPSS 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY) y para todas las pruebas se ha considerado el valor de significación estadística $p < 0.05$ (bilateral).

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas en forma de media (DS), rango (mínimo-máximo) y mediana (percentil 25-percentil 75).

Las diferencias en la distribución porcentual de las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según correspondía. Se testó la normalidad de las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors, para aplicar las pruebas paramétricas o no paramétricas oportunas: t-Student o Mann-Whitney en el análisis entre grupos, y t-Student para muestras pareadas y Wilcoxon para muestras pareadas en el análisis intra-grupos.

Se han analizado las correlaciones entre variables mediante los coeficientes de correlación de Pearson ó Spearman, según corresponde.

Se han realizado curvas ROC para analizar el rendimiento de ET y SWE en el diagnóstico de $GPVH > 12$, > 16 y > 20 mmHg. Se han determinado los valores de corte de ET y SWE para descartar valores de $GPVH > 12$, > 16 y > 20 mmHg en función de una sensibilidad superior al 90%, y para confirmar cifras de $GPVH > 12$, > 16 y > 20 mmHg en función de una especificidad superior al 90%. Se ha analizado la capacidad diagnóstica de variables complementarias asociadas con $GPVH$ en el “área gris” (definida por una sensibilidad y especificidad inferiores al 90%) mediante ABC, y así determinar los puntos de corte de estas variables complementarias que pueden mejorar la capacidad predictiva de ET y SWE.

Se han realizado análisis de regresión logística univariantes y multivariantes para identificar los factores predictivos de $GPVH > 12$, > 16 y > 20 , y se incluyen en el modelo multivariante aquellas variables que hayan mostrado un valor de $p < 0,1$ en los análisis univariantes o de especial relevancia clínica.

RESULTADOS

• IV •

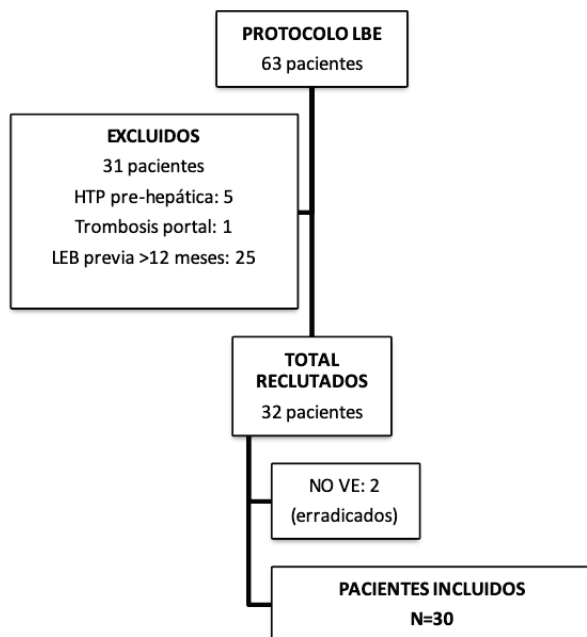
1 · CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

1.1 · CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.

Se incluyeron 30 pacientes diagnosticados de hepatopatía crónica, que estando en protocolo de erradicación mediante ligadura endoscópica para profilaxis de hemorragia por varices esofágicas, precisaron la colocación de bandas elásticas.

El diagrama de flujo con la población incluida y sus características generales, se presenta en la **Tabla 7**, con mayor proporción de varones, de edad media y con una amplia mayoría con antecedente de sangrado varicoso. Nueve de cada 10 pacientes recibían profilaxis farmacológica habitual con β -bloqueantes, además de ser sometidos a ligadura endoscópica periódica (mediana de sesiones previas: 3; P25:1 - P75:6).

Tabla 7. Diagrama de flujo: población incluida y excluida en el estudio. Características demográficas y profilaxis de la HVE de la muestra.

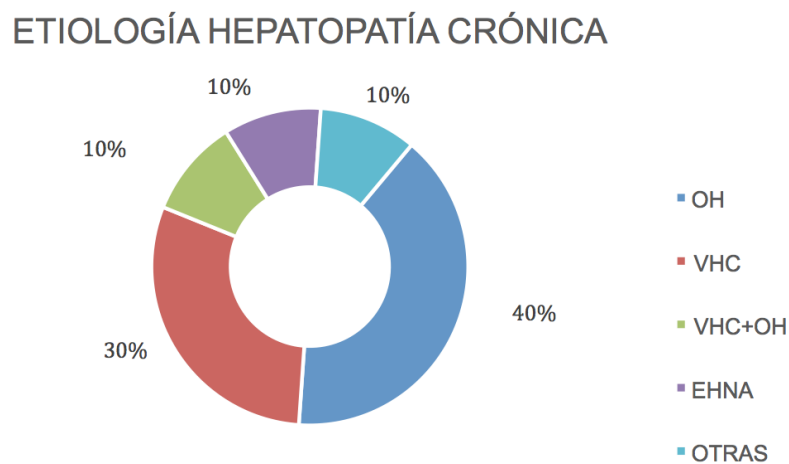


CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y PROFILAXIS HVE	
n	30
Sexo; n varones (%)	24 (80%)
Edad [años; mediana (p25-p75)]	58.0 (51-64)
Profilaxis HVE	
Primaria; n (%)	2 (6.7%)
Secundaria; n (%)	28 (93.3%)
LEB; n (%)	30 (100%)
Sesiones previas [nº; mediana (p25-p75)]	3 (1-6)
Tratamiento β-bloqueantes; n (%)	27 (90%)
Propranolol; n (%)	8 (26.7%)
Carvedilol; n (%)	19 (63.3%)

1.2 · CARACTERÍSTICAS DE LA HEPATOPATÍA CRÓNICA

Todos los pacientes de nuestra serie, estaban diagnosticados de cirrosis hepática. La etiología enólica fue la causa más frecuente (**Figura 17**), objetivándose el alcohol como factor causal único en 12 pacientes (40%) y asociado con el virus C en 3 (10%). El VHC como agente único, fue el factor determinante de la hepatopatía en 10 pacientes (30%) y la esteatohepatitis no alcohólica se estableció como responsable del daño hepático en tres pacientes (10%). Dos pacientes estaban diagnosticados de cirrosis criptogenética y uno presentaba la asociación de hepatitis autoinmune y vírica (VHB y VHD).

Figura 17. Etiología de la hepatopatía crónica en la población a estudio.



Los parámetros basales de funcionalidad hepática, gradiente y rigidez hepática así como el tamaño y las características de las varices esofágicas, se reflejan en la **Tabla 8**. Siete de cada diez pacientes pertenecían a la clasificación A de Child Pugh, con una mediana de MELD de 9 (P25:8 - P75:11) y, ocho de cada diez, tenían varices esofágicas grandes en la endoscopia, más de la mitad, con puntos rojos en su superficie (**Figura 18**). En la **Tabla 9** se exponen los valores analíticos de función hepática (INR, bilirrubina total y albúmina) así como cifra de plaquetas, que presentaban los pacientes el día de la medición del GPVH basal.

Tabla 8. Características de la hepatopatía crónica y de las varices esofágicas.

CARACTERÍSTICAS HEPATOPATÍA CRÓNICA Y VARICES ESOFÁGICAS	
Child Pugh n (%)	29 (96.7%)
Child Pugh A; n (%)	20 (69.0%)
Child Pugh B; n (%)	8 (27.6%)
Child Pugh C; n (%)	1 (3.4%)
MELD [mediana (p25-p75)]	9,0 (8.0-11.0)
Ascitis	13 (43.3%)
GPVH pre [mm Hg; mediana (p25-p75)]	16.5 (14.0-20.0)
2D SWE pre [Kpa; mediana (p25-p75)]	21.3 (14.3-26.1)
ET pre [Kpa; mediana (p25-p75)]	26.3 (17.3-34.4)
Gastroscofia; n (%)	30 (100%)
VE pequeñas; n (%)	5 (16.7%)
VE grandes; n (%)	25 (83.3%)
Puntos rojos; n (%)	21 (70%)

Figura 18. Aspecto endoscópico de las varices esofágicas.

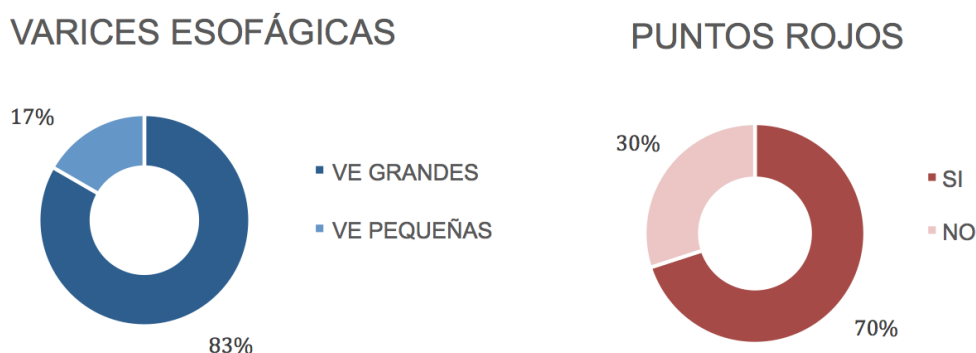


Tabla 9. Parámetros analíticos de función hepática y cifra de plaquetas.

	n	Media	DS	Mediana	P 25	P 75	Mín.	Máx.
Plaquetas (U/mcL)	30	96.333	51.177	76..500	61000	133.000	26.000	229.000
Albúmina (g/dL)	30	3.8	0.6	3.9	3.5	4.1	2.4	4.8
Bilirrubina (mg/dL)	30	1.21	0.67	1.02	0.74	1.625	0.2	3.8
INR	29	1.2	0.1	1.2	1.1	1.3	1.0	1.5

2 · VALORACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL: CORRELACION ENTRE GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA Y TÉCNICAS NO INVASIVAS

Los índices de correlación entre el gradiente de presión venosa hepática y parámetros no invasivos se presentan en la **Tabla 10** y en las **Figuras 19, 20 y 21**. Considerando al gradiente venoso hepático como “patrón de oro” para la valoración de la hipertensión portal y al relacionarlo con la rigidez determinada por las técnicas no invasivas, se objetiva, de igual forma para ambas, una correlación positiva moderada y estadísticamente significativa con el gradiente (0,569 y 0,569 respectivamente; $p=0.001$). No se observan correlaciones significativas entre el gradiente y otros parámetros demográficos (edad) ni clínico-analíticos (plaquetas, albúmina, índice MELD). Al valorar las determinaciones de rigidez hepática obtenidas mediante elastometría bidimensional y mediante elastografía de transición, se observa que existe una correlación positiva, alta y estadísticamente significativa entre ambas técnicas no invasivas (0,782; $p=0.000$).

Tabla 10. Correlación entre gradiente de presión venosa hepática y parámetros no invasivos. Correlación entre elastografía 2D-SWE y elastometría de transición.

		2D-SWE PRE	ET PRE	EDAD	MELD	PLAQ	ALB
GPVH PRE	Coef.corr	0,569	0,569	0,108	0,282	0,258	-0,256
	p	0,001	0,001	0,572	0,138	0,168	0,172
2D SWE PRE	Coef. corr.		0,782				
	p		0,000				

Figura 19. Correlación entre GPVH (mm Hg) y 2D-SWE hepática (kPa).

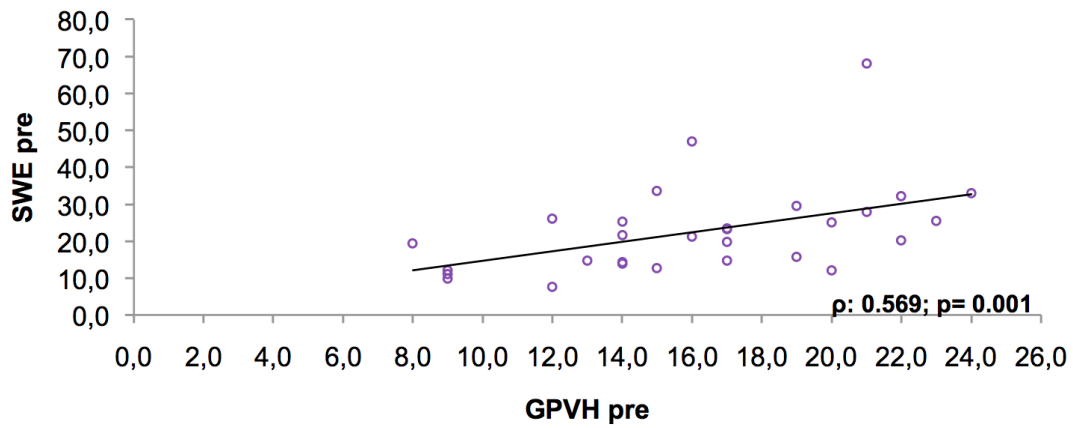


Figura 20. Correlación entre GPVH (mm Hg) y ET hepática (kPa).

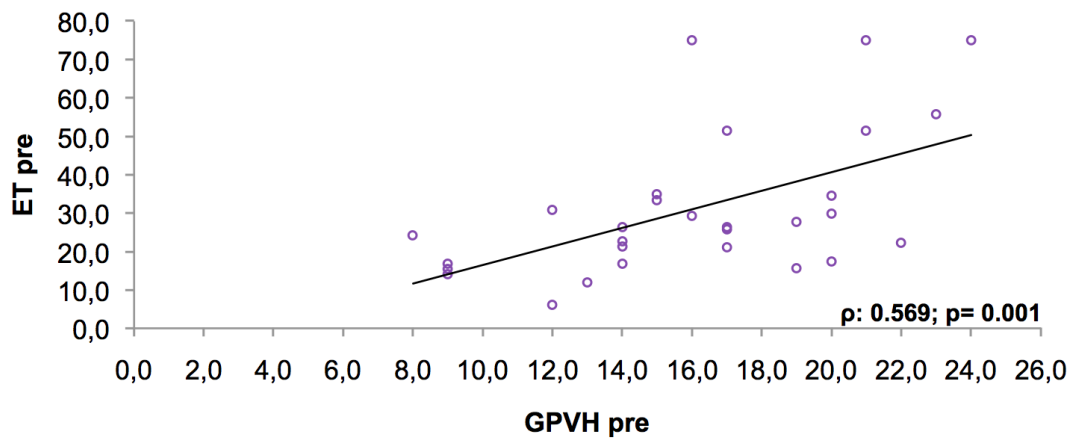
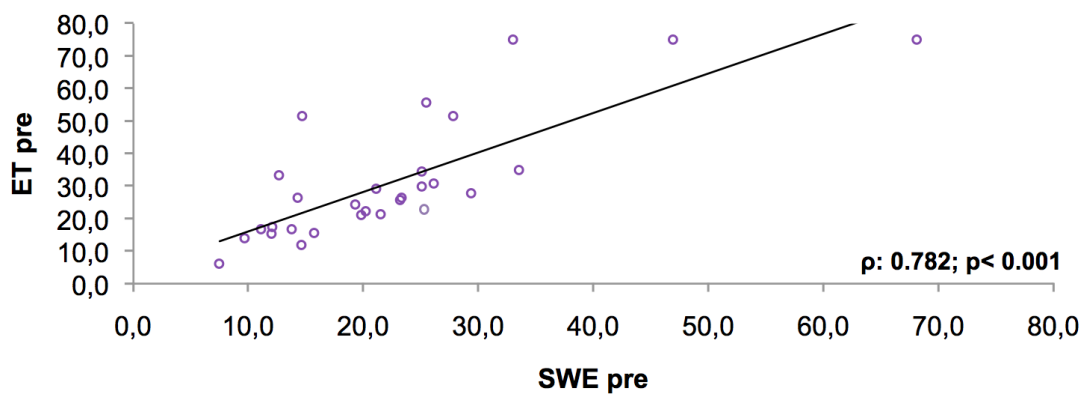


Figura 21. Correlación entre 2D-SWE(kPa) y ET hepática (kPa).



3 · LIGADURA CON BANDAS ELÁSTICAS DE VARICES ESOFÁGICAS: CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y RIGIDEZ HEPÁTICA POST-PROCEDIMIENTO

3.1 · DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES GPPVH, SWE y ET “PRE y POST” LIGADURA ENDOSCÓPICA

Todos los pacientes, sin modificación alguna de su tratamiento habitual con β -bloqueantes, fueron sometidos a una determinación del gradiente de presión venosa hepática basal (GPPVH PRE), con una mediana de 16,5 mm Hg (P25: 14, P75: 20) y una media de 16,3 mm Hg (DS: 4,4). El 86,7% de los pacientes (26) tenían un gradiente >12 mm Hg, el 56,7% (17) >16 mm Hg y el 30% (9) >20 mm Hg. Cuatro pacientes (13.3%) presentaban un gradiente igual o inferior a 12 mm Hg.

Los valores de gradiente de presión venosa hepática y rigidez hepática determinados mediante elastometría bidimensional Shear Wave (2D-SWE) y elastografía de transición (ET), antes y después de la ligadura endoscópica, se exponen en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Valores de gradiente y rigidez hepática (2D-SWE y ET), pre y post-procedimiento.

	n	Mediana
GPPVH pre [mm Hg; mediana (p25-p75)]	30	16,5 (14,0-20,0)
GPPVH post [mm Hg; mediana (p25-p75)]	30	19,5 (17,0-21,0)
2D SWE pre [Kpa; mediana (p25-p75)]	30	21,3 (14,3-26,1)
2D SWE post [Kpa; mediana (p25-p75)]	30	23,0 (16,6-29,1)
ET pre [Kpa; mediana (p25-p75)]	29	26,3 (17,3-34,4)
ET post [Kpa; mediana (p25-p75)]	29	27,5 (19,0-42,4)

3.2 · CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y DE RIGIDEZ HEPÁTICA TRAS LA LIGADURA ENDOSCÓPICA, TOTAL DE LA MUESTRA

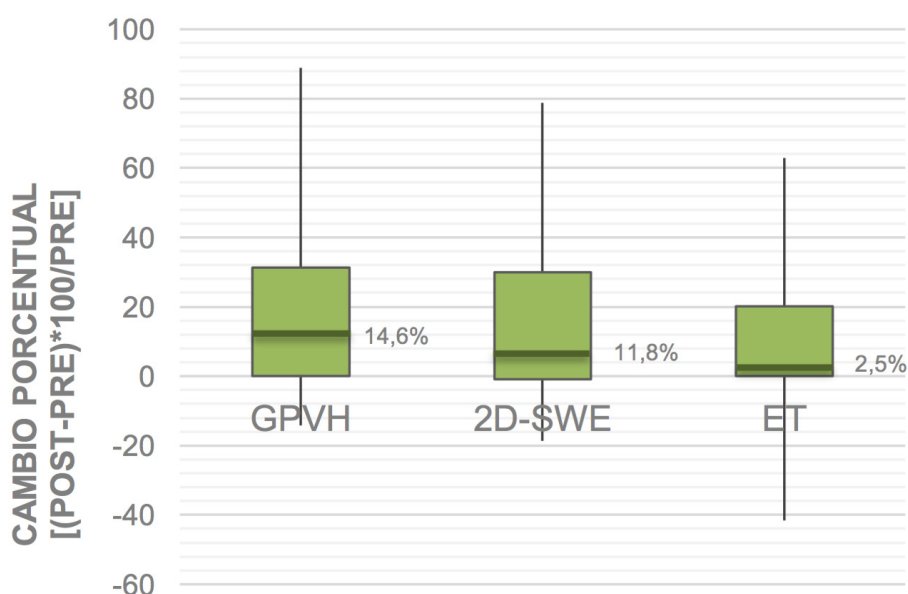
Considerando los valores netos del gradiente y de la rigidez hepática (2D-SWE y ET) y analizando sus cifras pre y post-ligadura, se objetivan diferencias significativas, entre antes y después del procedimiento endoscópico, en todos los parámetros (**Tabla 12**).

Tabla 12. Diferencias de valores netos de gradiente y rigidez hepática (2D-SWE y ET), pre y post-procedimiento.

	VALORES NETOS - DIFERENCIA ("POST-PRE")							
	Media	DS	Mediana	P 25	P 75	Mín	Máx	p
GPVH "post – pre" (mm Hg)	2,43	3,04	2,00	0,00	5,00	-3,00	8,00	<0,001
2D-SWE "post – pre" (Kpa)	3,02	5,71	2,40	-0,20	5,50	-5,80	26,00	0,003
ET "post – pre" (Kpa)	2,34	5,95	0,80	0,00	5,40	-10,70	21,60	0,025

Los cambios porcentuales de las distintas variables, es decir, las diferencias "post-pre" relativas al valor "pre" y expresadas en porcentaje, ofrecen una idea real de la magnitud del cambio tras la ligadura, independientemente del rango y las unidades que tengan dichas variables. Las medianas del cambio porcentual de gradiente y de los cambios porcentuales de rigidez hepática determinadas por elastometría bidimensional y por elastografía de transición son 14,6%, 11,8% y 2,5%, respectivamente (**Figura 22**), sin observarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,254$) entre las diferentes técnicas. Así, una mediana de cambio porcentual de gradiente de 14,6% supone, que en el 50% de los pacientes el GPVH post ha aumentado al menos 14,6% con respecto al basal y, en el 50% restante, el cambio ha sido inferior al 14,6%.

Figura 22. Rango, P25-P75 y mediana de los cambios porcentuales de gradiente, de 2D-SWE y de ET.



3.3 · CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y DE RIGIDEZ HEPÁTICA TRAS LA LIGADURA ENDOSCÓPICA, SEGÚN NIVELES BASALES DE GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA

Los cambios porcentuales de gradiente y de rigidez hepática, en función de los tres grupos de riesgo establecidos según gradiente basal (\leq y $>$ 12, 16 y 20 mm Hg), se presentan en la **Tabla 13**. El cambio porcentual de gradiente venoso hepático condicionado por la ligadura endoscópica es tanto mayor, a menor GPVH PRE. Así, en el grupo de pacientes con GPVH PRE \leq 12 mm Hg, el cambio porcentual de gradiente post-pre es de 40.3% (mediana), frente a una mediana de 14.3% del grupo con GPVH PRE $>$ 12 mm Hg, rozando la significación estadística ($p=0.087$). Del mismo modo, las medianas de los cambios porcentuales de los gradientes de los grupos con GPVH \leq y $>$ 16 mm Hg son 21.4% y 0.00%, respectivamente ($p=0.016$) y las de los grupos con GPVH \leq y $>$ 20 mm Hg son 21.4% y -4.3%, respectivamente ($p<0.001$).

Por otra parte, no se observan diferencias significativas en los cambios porcentuales de rigidez hepática post-pre determinadas mediante 2D-SWE y ET, en función de los grupos establecidos según niveles de gradiente basal ($p>0.05$).

Tabla 13. Cambios porcentuales de gradiente y de rigidez hepática, según grupos de riesgo establecidos en función de gradiente basal (12, 16 y 20 mm Hg).

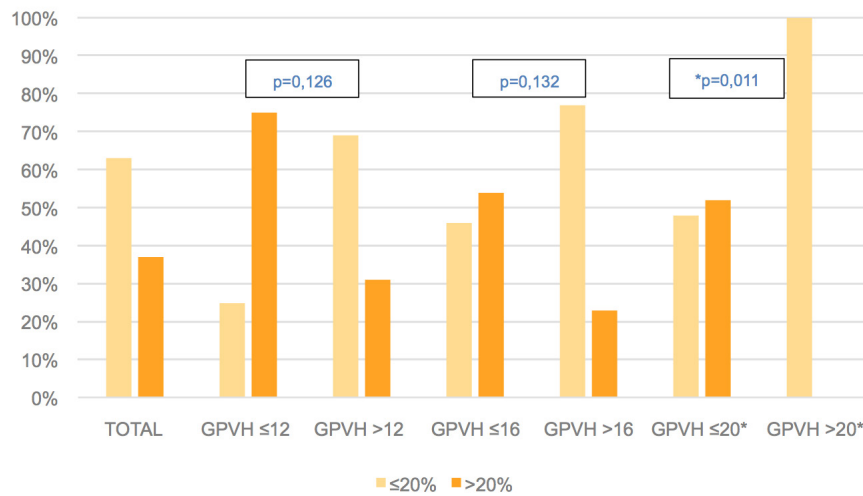
	VALORES NETOS - GPVH PRE								p
	≤ 12				> 12				
	N	Mediana	P 25	P 75	N	Mediana	P 25	P 75	
Δ% GPVH	4	40,3	18,1	72,2	26	14,3	0,0	29,4	0,087
Δ% 2D-SWE HEP	4	33,9	20,9	44,7	26	10,8	-1,3	24,2	0,067
Δ% ET	4	18,4	-1,6	28,3	25	2,4	0,0	18,1	0,342
	≤ 16				> 16				
Δ% GPVH	13	21,4	14,3	46,7	17	0,0	-4,3	17,6	0,016
Δ% 2D-SWE HEP	13	16,7	1,4	35,2	17	10,4	-1,3	15,9	0,202
Δ% ET	13	11,1	1,8	21,8	16	1,3	-1,7	13,9	0,181
	≤ 20				> 20				
Δ% GPVH	21	21,4	14,3	37,5	9	-4,3	-9,1	0,0	<0,001
Δ% 2D-SWE HEP	21	9,3	-0,9	25,6	9	12,4	10,4	29,9	0,769
Δ% ET	21	1,8	-3,4	20,2	8	6,7	1,3	23,6	0,261

Prueba de contraste: T-Student o Mann-Whitney, según corresponda

3.4 · ASCENSO DE GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA $>$ 20% POST-LIGADURA ENDOSCÓPICA CON BANDAS: TOTAL Y SEGÚN NIVELES BASALES DE GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA

En nuestra serie, el 36.7% de los pacientes totales presenta un incremento de gradiente superior al 20% tras la ligadura (**Figura 23**), objetivándose nulo en los pacientes con GPVH PRE $>$ 20 mm Hg frente al 52,4% con incremento superior al 20% observado en los pacientes con GPVH PRE \leq 20 mm Hg ($p= 0,011$).

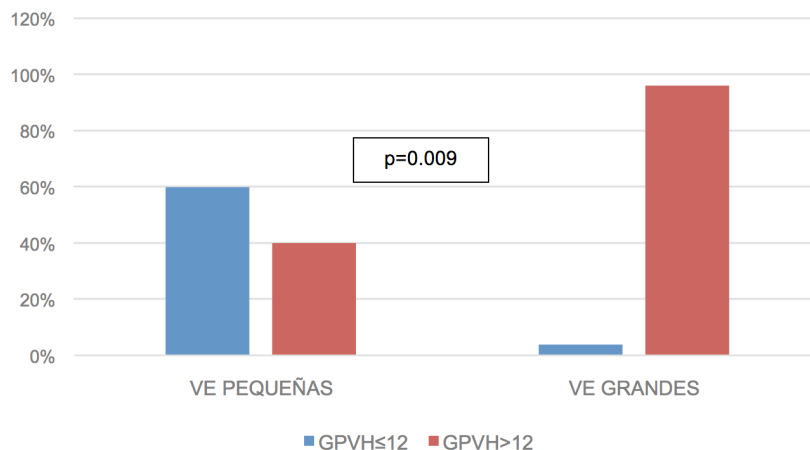
Figura 23. Ascenso de gradiente >20% post-LEB, según gradiente.



4 · ASPECTO ENDOSCÓPICO DE VARICES ESOFÁGICAS: RELACIÓN CON GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA Y TÉCNICAS NO INVASIVAS

4.1 · TAMAÑO DE VARICES ESOFÁGICAS: RELACIÓN CON GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA Y TÉCNICAS NO INVASIVAS.

Respecto a los hallazgos endoscópicos y su relación con el GPVH PRE, se demuestran diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con gradiente ≤ 12 y > 12 mm Hg en función del tamaño de las varices. De hecho, en la **Figura 24** se representa que, en pacientes con varices grandes, el 96% tenía un GPVH PRE > 12 mm Hg, frente a al 40% de pacientes con varices pequeñas que presentaban un gradiente superior a esta cifra ($p=0.009$). Las diferencias en el tamaño de las varices para los dinteles de gradiente de 16 y 20 mm Hg, no son estadísticamente significativas ($p=0,138$ y $p=1,000$, respectivamente).

Figura 24. Relación tamaño varices esofágicas – GPVH \leq y >12 mm Hg.

La mediana del gradiente PRE también resulta significativamente superior en los pacientes con varices grandes frente a aquellos con varices de menor tamaño (17,0 vs 9,0 mm Hg, respectivamente; $p=0,019$). No se objetivan diferencias significativas entre el tamaño de las varices y la rigidez hepática determinada por las técnicas no invasivas (**Tabla 14**).

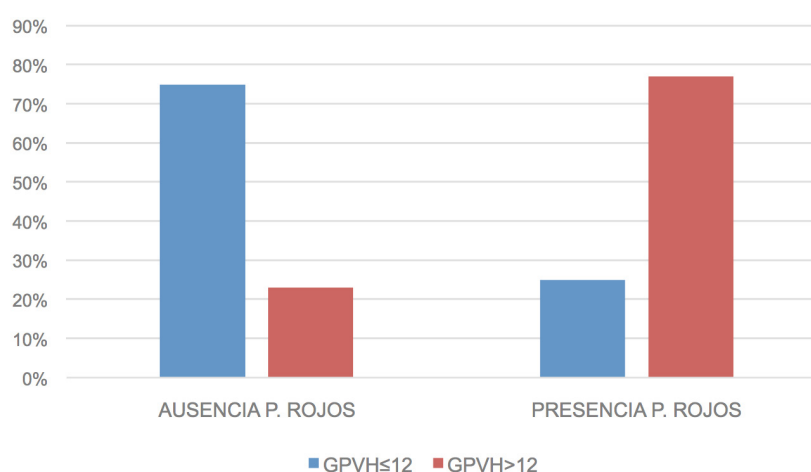
Tabla 14. Relación tamaño varices esofágicas-gradiente venoso hepático-técnicas no invasivas.

	VARICES ESOFÁGICAS								p
	PEQUEÑAS				GRANDES				
	N	Mediana	P 25	P 75	N	Mediana	P 25	P 75	
GPVH PRE	5	9,0	9,0	12,0	25	17,0	14,0	20,0	0,019
SWE PRE	5	19,3	12,0	25,1	25	21,5	14,6	27,8	0,344
ET PRE	5	24,2	15,3	30,7	24	26,3	19,2	43,1	0.453

4.2 · SIGNOS DE RIESGO DE SANGRADO (PUNTOS ROJOS): RELACIÓN CON GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA Y TÉCNICAS NO INVASIVAS

Al considerar la presencia de signos de riesgo de sangrado, no se demuestran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos valores de gradiente y la aparición de puntos rojos (**Figura 25**). No obstante, en los pacientes con $GPVH \leq 12$, el 75% no presentaba puntos rojos y el 25% sí los tenía, frente al grupo con $GPVH > 12$, donde el 23,1% no presentaba estos signos de riesgo y el 76,9% sí ($p=0,069$). Tampoco la elastografía de transición objetiva diferencias significativas ($p=0,137$), que sí son evidentes mediante la elastometría 2D-SWE. La mediana de rigidez hepática valorada con esta técnica es significativamente superior en los pacientes que presentaban puntos rojos frente al resto (23,3 vs 14,7 Kpa, respectivamente; $p=0,046$).

Figura 25. Relación puntos rojos – $GPVH \leq$ y >12 mm Hg.



5 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL CON RIESGO DE SANGRADO

5.1 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH > 12 mm Hg.

En la **Tabla 15** se presentan las ABC de variables demográficas, parámetros clínico-analíticos, hallazgos endoscópicos y técnicas no invasivas consideradas en la evaluación de la hipertensión portal con riesgo de sangrado por varices esófago-gástricas (GPVH > 12 mm Hg). Las referentes al 2D-SWE hepático, ET hepática, edad y varices grandes en la endoscopia, son las que muestran un mejor rendimiento diagnóstico.

Tabla 15. Áreas bajo la curva de parámetros y técnicas no invasivas para la evaluación de la hipertensión portal con riesgo de sangrado varicoso (GPVH >12 mm Hg).

PRINCIPALES ABC		Área	95% IC		p
			Límite inferior	Límite superior	
GPVH12 PRE	2D SWE PRE	0,894	0,750	1,000	0,012
	Edad	0,837	0,623	1,000	0,033
	Varices grandes	0,837	0,576	1,000	0,033
	ET PRE	0,835	0,671	0,999	0,034
	Albúmina	0,173	0,000	0,387	0,038
	Plaquetas	0,635	0,447	0,822	0,393
	MELD	0,390	0,111	0,669	0,487
	Puntos rojos	0,760	0,493	1,000	0,100

5.1.1 · ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL SHEAR WAVE (2D-SWE) PARA GPVH >12 MM HG

El ABC de la elastometría 2D-SWE es de 0.894 con una significación estadística de 0.012 (**Figura 26**). Los puntos que descartan con una sensibilidad >95% y que confirman con una especificidad >95% la presencia de GPVH >12 mm Hg, así como el punto óptimo de corte se presentan en la **Tabla 16**.

Figura 26: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de la elastometría 2D-SWE para determinación de GPVH >12 mm Hg.

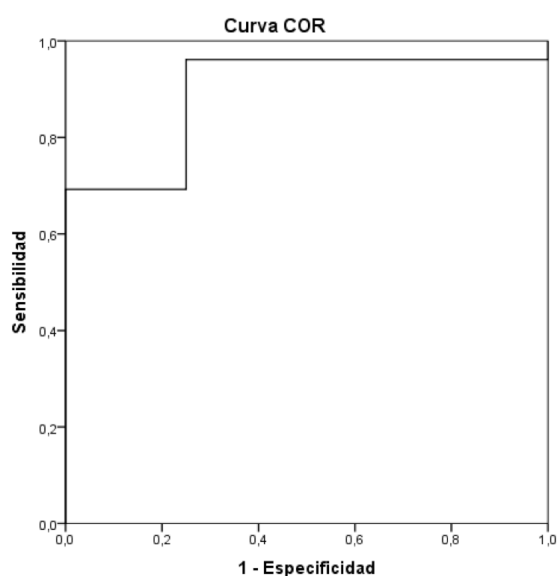


Tabla 16: Área bajo la curva y puntos óptimos de corte de la elastometría 2D-SWE para determinación de GPVH >12 mm Hg.

		Área	95% IC		p
			L. inferior	L. superior	
GPVH 12 PRE	2D- SWE PRE	0,894	0,750	1,000	0,012

	Punto corte	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-	PP
Descarta GPVH >12	<12,1 kPa	0,96	0,75	0,96	0,75	3,84	0,05	0,93
Confirma GPVH >12	≥19,6 kPa	0,69	1,00	1,00	0,33	∞	0,30	0,73
Punto óptimo	12,1 kPa	0,96	0,75	0,96	0,75	3,84	0,05	0,93

Entre los puntos de $\geq 12,1$ kPa y $< 19,6$ kPa, la elastometría 2D-SWE no es capaz de clasificar correctamente a los pacientes con GPVH >12 mm Hg, por lo que se exploraron las combinaciones de esta técnica con otros parámetros y con la elastografía de transición (ET), para mejorar su capacidad de predicción aislada.

Derivado de ello, de las combinaciones de la elastometría bidimensional con la edad (**Tabla 17**) y con el tamaño de las varices (**Tabla 18**) se consiguen asociaciones sencillas que, si bien igualan su sensibilidad, mejoran la especificidad, los valores predictivos positivo y negativo y la potencia de prueba, de la elastometría aislada. Los algoritmos diagnósticos de ambas combinaciones se presentan en las **Figuras 27 y 28**.

Tabla 17: Predicción de la combinación de 2D-SWE y edad.

ASOCIACIÓN	GPVH	DEFINICIÓN
2D-SWE + EDAD	≤12 mm Hg	2D-SWE <12,1 kPa ó 19,6 >2D-SWE ≥12,1 y edad ≤50a
	>12 mm Hg	2D-SWE ≥19,6 kPa ó 19,6 >2D-SWE ≥12,1 y edad >50a

		Área	95% IC		p
			L. inferior	L. superior	
GPVH 12 PRE	2D- SWE + EDAD	0,981	0,93	1,00	0,002

S (CI95%)	E (CI95%)	VPP (CI95%)	VPN (CI95%)	RV+ (CI95%)	RV- (CI95%)	PP (CI95%)
0,96 (0,86-1,00)	1,00 (0,87-1,00)	1,00 (0,98-1,00)	0,80 (0,34-1,00)	∞ (-)	0,04 (0,01-0,26)	0,97 (0,89-1,00)

Figura 27: Algoritmo diagnóstico que combina la elastometría 2D-SWE con la edad.

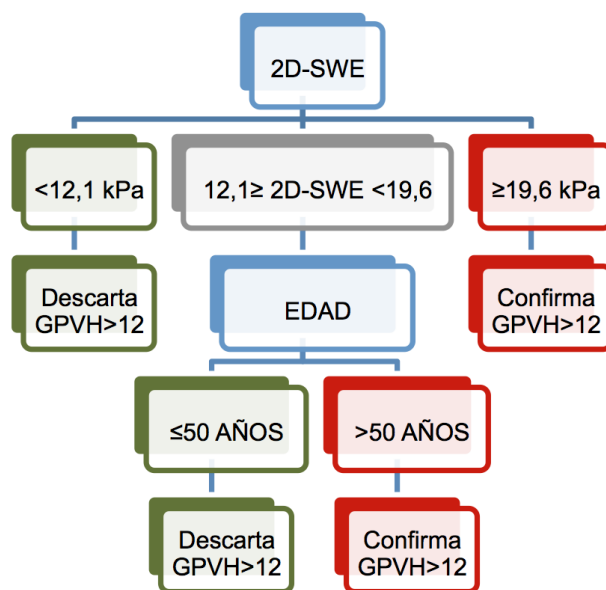


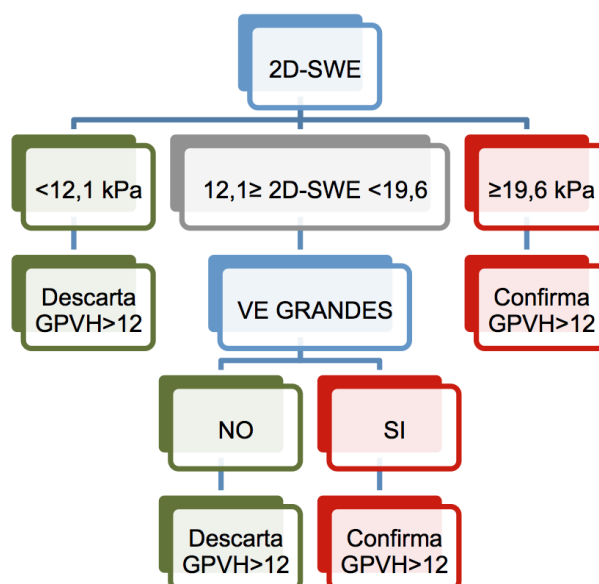
Tabla 18: Predicción de la combinación de 2D-SWE y tamaño de las varices esofágicas.

ASOCIACIÓN	GPVH	DEFINICIÓN
2D-SWE + TAMAÑO VE	≤12 mm Hg	2D-SWE <12,1 kPa ó 19,6 >2D-SWE ≥12,1 y NO VE grandes
	>12 mm Hg	2D-SWE ≥19,6 kPa ó 19,6 >2D-SWE ≥12,1 y VE grandes

		Área	95% IC		p
			L. inferior	L. superior	
GPVH 12 PRE	2D- SWE + TAMAÑO VE	0,981	0,93	1,00	0,002

S (CI95%)	E (CI95%)	VPP (CI95%)	VPN (CI95%)	RV+ (CI95%)	RV- (CI95%)	PP (CI95%)
0,96 (0,86-1,00)	1,00 (0,87-1,00)	1,00 (0,98-1,00)	0,80 (0,34-1,00)	∞ (-)	0,04 (0,01-0,26)	0,97 (0,89-1,00)

Figura 28: Algoritmo diagnóstico que combina la elastometría 2D-SWE con el tamaño de las varices esofágicas.



También fue analizada la asociación de la elastometría bidimensional con los signos de riesgo de sangrado en la endoscopia (puntos rojos) (**Tabla 19**), y con la cifra de albúmina (**Tabla 20**), obteniéndose discreta mejoría en el rendimiento diagnóstico respecto a la elastometría aislada, pero sin lograr superar a las dos combinaciones previas. La asociación de la elastometría 2D-SWE con la ET, con la cifra de plaquetas y con la puntuación MELD, no mejoró la capacidad de predicción de las combinaciones anteriores.

Tabla 19: Predicción de la combinación de 2D-SWE y puntos rojos en las varices esofágicas.

ASOCIACIÓN	GPVH	DEFINICIÓN
2D-SWE + ALBÚMINA	≤12 mm Hg	2D-SWE <12,1 kPa ó 19,6 >2D-SWE ≥12,1 y albúmina >4,4
	>12 mm Hg	2D-SWE ≥19,6 kPa ó 19,6 >2D-SWE ≥12,1 y albúmina ≤4,4

S (CI95%)	E (CI95%)	VPP (CI95%)	VPN (CI95%)	RV+ (CI95%)	RV- (CI95%)	PP (CI95%)
0,96 (0,86-1,00)	0,75 (0,20-1,00)	0,96 (0,86-1,00)	0,75 (0,20-1,00)	3,84 (0,70-21,04)	0,05 (0,01-0,38)	0,93 (0,82-1,00)

Tabla 20: Predicción de la combinación de 2D-SWE y albúmina.

ASOCIACIÓN	GPVH	DEFINICIÓN
2D-SWE + P. ROJOS	≤12 mm Hg	2D-SWE <12,1 kPa ó 19,6 >2D-SWE ≥12,1 y NO puntos rojos
	>12 mm Hg	2D-SWE ≥19,6 kPa ó 19,6 >2D-SWE ≥12,1 y puntos rojos

S (CI95%)	E (CI95%)	VPP (CI95%)	VPN (CI95%)	RV+ (CI95%)	RV- (CI95%)	PP (CI95%)
0,88 (0,74-1,00)	1,00 (0,87-1,00)	1,00 (0,98-1,00)	0,57 (0,13-1,00)	∞ (-)	0,11 (0,04-0,33)	0,90 (0,77-1,00)

5.1.2 · ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (ET) PARA GPVH > 12 MM HG

El ABC de la elastografía de transición (ET) es de 0.835 con una significación estadística de 0,034 (**Figura 29**). Los puntos que descartan con una sensibilidad >90% y que confirman con una especificidad >90% la presencia de GPVH >12 mm Hg, así como el punto óptimo de corte se presentan en la **Tabla 21**.

Figura 29: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de la elastografía de transición ET para determinación de GPVH >12 mm Hg.

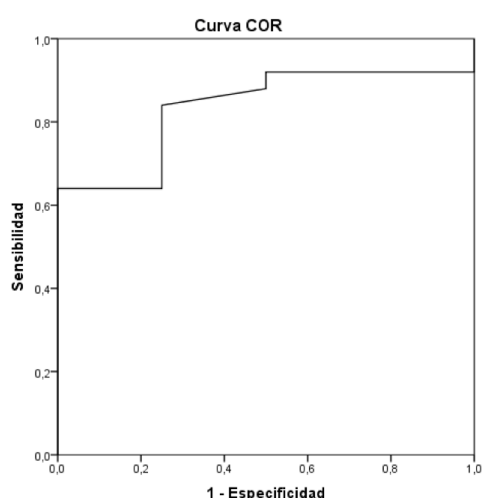


Tabla 21: Área bajo la curva y puntos óptimos de corte de la elastografía de transición para determinación de GPVH >12 mm Hg.

		Área	95% IC		p
			L. inferior	L. superior	
GPVH 12 PRE	ET PRE	0,835	0,671	0,999	0,034

	Punto corte	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-	PP
Descarta GPVH >12	<15,5 kPa	0,92	0,50	0,92	0,50	1,84	0,16	0,86
Confirma GPVH >12	≥25 kPa	0,64	1,00	1,00	0,30	∞	0,36	0,69
Punto óptimo	17,0 kPa	0,84	0,75	0,95	0,42	3,36	0,21	0,83

Entre los puntos de $\geq 15,5$ kPa y < 25 kPa, la ET no es capaz de clasificar adecuadamente a los pacientes con GPVH > 12 mm Hg. Por ello, también se realizó un análisis de otros parámetros y de la rigidez hepática valorada por 2D-SWE que permitieran mejorar la capacidad de predicción de la elastografía, combinándose con la misma. De las asociaciones referidas, la de mayor rendimiento diagnóstico es la combinación de la ET y la edad (Tabla 22). El algoritmo diagnóstico propuesto se presenta en la Figura 30.

Tabla 22: Predicción de la combinación de ET y edad para GPVH > 12 mm Hg.

ASOCIACIÓN	GPVH	DEFINICIÓN
ET + EDAD	≤ 12 mm Hg	ET $< 15,5$ kPa ó 25 $> ET \geq 15,5$ y edad ≤ 50 a
	> 12 mm Hg	ET > 25 kPa ó 25 $> 2D-SWE \geq 15,5$ y edad > 50 a

		Área	95% IC		p
			L. inferior	L. superior	
GPVH 12 PRE	ET + EDAD	0,960	0,89	1,00	p=0,004

S (CI95%)	E (CI95%)	VPP (CI95%)	VPN (CI95%)	RV+ (CI95%)	RV- (CI95%)	PP (CI95%)
0,92	1,00	1,00	0,66	∞	0,08	0,93
(0,79-1,00)	(0,87-1,00)	(0,98-1,00)	(0,21-1,00)	(-)	(0,02-0,30)	(0,82-1,00)

Figura 30: Algoritmo diagnóstico que combina elastografía de transición con edad para GPVH > 12 mm Hg.



5.2 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE LAS PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH >16 mm Hg

En la **Tabla 23** se presentan las ABC de variables demográficas, parámetros clínico-analíticos, hallazgos endoscópicos y técnicas no invasivas consideradas en la evaluación de hipertensión portal con GPVH >16 mm Hg. Las obtenidas mediante 2D-SWE hepático y mediante ET hepática son las que muestran un mejor rendimiento diagnóstico.

Tabla 23. Áreas bajo la curva de parámetros y técnicas no invasivas para la evaluación de la hipertensión portal con GPVH >16 mm Hg.

PRINCIPALES ABC		Área	95% IC		p
			Límite inferior	Límite superior	
GPVH16 PRE	SW HEP PRE	0,778	0,600	0,957	0,010
	ET PRE	0,776	0,608	0,945	0,012
	Edad	0,595	0,384	0,806	0,379
	Albúmina	0,362	0,162	0,562	0,202
	Plaquetas	0,559	0,344	0,773	0,586
	MELD	0,649	0,446	0,853	0,174
	Puntos rojos	0,507	0,295	0,719	0,950
	Varices grandes	0,624	0,415	0,834	0,250

5.2.1 · ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL SHEAR WAVE (2D-SWE) PARA GPVH >16 MM HG

El ABC de la elastometría 2D-SWE es de 0.778 con una significación estadística de 0,010 (**Figura 31**). Los puntos que descartan con una sensibilidad >90% y que confirman con una especificidad >90% la presencia de GPVH >16 mm Hg, así como el punto óptimo de corte se presentan en la **Tabla 24**.

Figura 31: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de la elastometría 2D-SWE para determinación de GPVH >16 mm Hg.

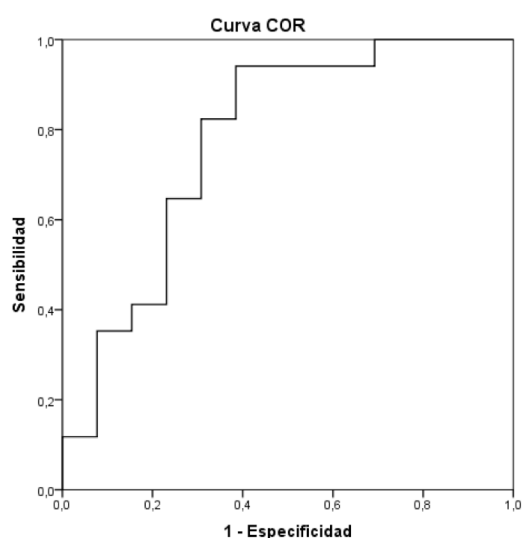


Tabla 24: Área bajo la curva y puntos óptimos de corte de la elastometría 2D-SWE para determinación de GPVH >16 mm Hg.

		Área	95% IC		p
			L. inferior	L. superior	
GPVH 16 PRE	2D- SWE PRE	0,778	0,600	0,957	0,010

	Punto corte	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-	PP
Descarta GPVH >16	<14,7 kPa	0,94	0,61	0,76	0,89	2,45	0,09	0,80
Confirma GPVH >16	≥27,0 kPa	0,35	0,92	0,86	0,52	4,59	0,70	0,60
Punto óptimo	19,6 kPa	0,82	0,69	0,77	0,75	2,68	0,25	0,77

Entre los puntos de $\geq 14,7$ kPa y < 27 kPa, la elastometría 2D-SWE no es capaz de clasificar correctamente a los pacientes con GPVH >16 mm Hg, por lo que se exploraron las combinaciones de esta técnica con otros parámetros (edad, plaquetas, albúmina, MELD, tamaño de varices, puntos rojos) y con la elastografía de transición (ET), consiguiéndose una discreta mejoría, no representativa, de la capacidad de predicción de la elastometría aislada.

5.2.2 · ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (ET) PARA GPVH >16 MM HG

El ABC de la elastografía de transición (ET) es de 0.776 con una significación estadística de 0,012 (**Figura 32**). Los puntos que descartan con una sensibilidad >90% y que confirman con una especificidad >90% la presencia de GPVH >16 mm Hg, así como el punto óptimo de corte se presentan en la **Tabla 25**.

Figura 32: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de la elastografía de transición ET para determinación de GPVH >16 mm Hg.

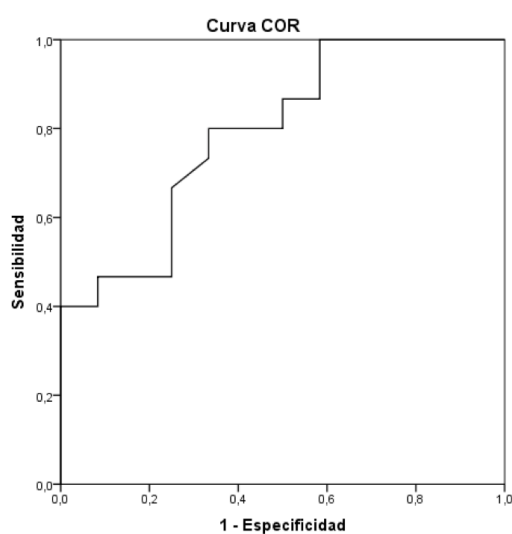


Tabla 25: Área bajo la curva y puntos óptimos de corte de la elastografía de transición para determinación de GPVH >16 mm Hg.

		Área	95% IC		p
			L. inferior	L. superior	
GPVH 16 PRE	ET PRE	0,776	0,608	0,945	0,012

	Punto corte	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-	PP
Descarta GPVH >16	<17 kPa	0,94	0,46	0,68	0,86	1,74	0,13	0,72
Confirma GPVH >16	≥33,9 kPa	0,44	0,92	0,87	0,57	5,69	0,61	0,655
Punto óptimo	25,0 kPa	0,75	0,69	0,75	0,69	2,44	0,36	0,72

Entre los puntos de ≥ 17 kPa y $< 33,9$ kPa, la ET no es capaz de clasificar adecuadamente a los pacientes con GPVH > 16 mm Hg. Por ello, también se realizó un análisis de otros parámetros y de la rigidez hepática valorada por 2D-SWE que mejorasen la capacidad de predicción de la elastografía, combinándose con la misma. De todas las asociaciones para predecir el gradiente > 16 mm Hg, la de mayor rendimiento diagnóstico es la combinación de la ET y plaquetas (**Tabla 26**). El algoritmo diagnóstico propuesto se presenta en la **Figura 33**.

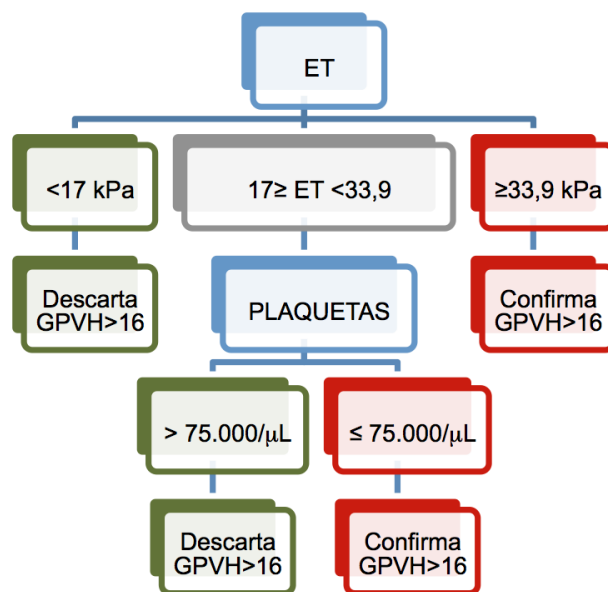
Tabla 26: Predicción de la combinación de ET y plaquetas para GPVH > 16 mm Hg.

ASOCIACIÓN	GPVH	DEFINICIÓN
ET + PLAQUETAS	≤ 16 mm Hg	ET < 17 kPa ó $33,9 > ET \geq 17$ y plaquetas $> 75000/\mu\text{L}$
	> 16 mm Hg	ET $\geq 33,9$ kPa ó $33,9 > ET \geq 17$ y plaquetas $\leq 75000/\mu\text{L}$

		Área	95% IC		p
			L. inferior	L. superior	
GPVH 16 PRE	ET + PLAQUETAS	0,861	0,08	1,00	0,001

S (CI95%)	E (CI95%)	VPP (CI95%)	VPN (CI95%)	RV+ (CI95%)	RV- (CI95%)	PP (CI95%)
0,87 (0,68-1,00)	0,84 (0,61-1,00)	0,87 (0,68-1,00)	0,85 (0,61-1,00)	5,69 (1,57-20,62)	0,15 (0,04-0,55)	0,86 (0,7-1)

Figura 33: Algoritmo diagnóstico que combina elastografía de transición con plaquetas para GPVH > 16 mm Hg.



5.3 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE LAS PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH > 20 mm Hg

En la **Tabla 27** se presentan las ABC de variables demográficas, parámetros clínico-analíticos, hallazgos endoscópicos y técnicas no invasivas consideradas en la evaluación de hipertensión portal con GPVH > 20 mm Hg. Las obtenidas mediante 2D-SWE hepático y mediante ET hepática son las que muestran un mejor rendimiento diagnóstico.

Tabla 27. Áreas bajo la curva de parámetros y técnicas no invasivas para la evaluación de la hipertensión portal con GPVH >20 mm Hg.

PRINCIPALES ABC		Área	95% IC		p
			Límite inferior	Límite superior	
GPVH 20 PRE	SW HEP PRE	0,751	0,559	0,943	0,032
	ET PRE	0,777	0,582	0,972	0,023
	Edad	0,384	0,184	0,584	0,319
	Albúmina	0,532	0,286	0,777	0,786
	Plaquetas	0,688	0,447	0,929	0,108
	MELD	0,789	0,574	1,000	0,018
	Puntos rojos	0,556	0,332	0,779	0,635
	Varices grandes	0,540	0,316	0,763	0,734

5.3.1 · ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL SHEAR WAVE (2D-SWE) PARA GPVH ≥ 20 MM HG

El ABC de la elastometría 2D-SWE es de 0.751 con una significación estadística de 0,032 (**Figura 34**). Los puntos que descartan con una sensibilidad $>90\%$ y que confirman con una especificidad $>90\%$ la presencia de GPVH >20 mm Hg, así como el punto óptimo de corte se presentan en la **Tabla 28**.

Figura 34: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de la elastometría 2D-SWE para determinación de GPVH >20 mm Hg.

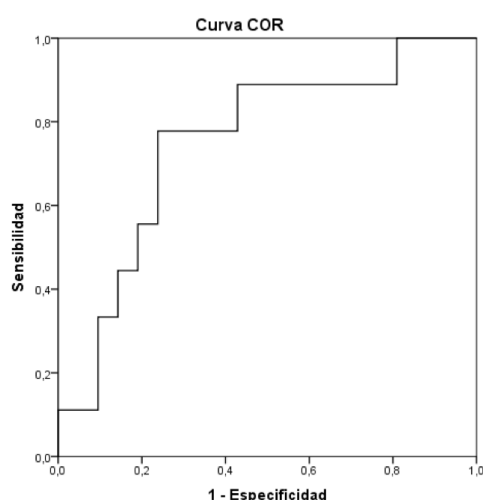


Tabla 28: Área bajo la curva y puntos óptimos de corte de la elastometría 2D-SWE para determinación de GPVH >20 mm Hg.

		Área	95% IC		p
			L. inferior	L. superior	
GPVH 20 PRE	2D- SWE PRE	0,751	0,559	0,943	0,032

	Punto corte	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-	PP
Descarta GPVH >20	$<12,1$ kPa	1,00	0,19	0,35	1,00	1,23	0,00	0,43
Confirma GPVH >20	$\geq 40,2$ kPa	0,11	0,95	0,50	0,71	2,33	0,93	0,70
Punto óptimo	24,2 kPa	0,78	0,76	0,58	0,89	3,27	0,29	0,77

Entre los puntos de $\geq 12,1$ kPa y $< 40,2$ kPa, la elastometría 2D-SWE no es capaz de clasificar correctamente a los pacientes con GPVH >20 mm Hg, por lo que se exploraron las combinaciones de esta técnica con otros parámetros (edad, plaquetas, albúmina, MELD, tamaño de varices, puntos rojos) y con la elastografía de transición (ET), consiguiéndose una discreta mejoría, no representativa, de la capacidad de predicción de la elastometría aislada.

No obstante, de las asociaciones mencionadas, la de mayor sensibilidad y VPN es la combinación de la elastometría 2D-SWE y puntuación MELD (**Tabla 29**).

Tabla 29: Predicción de la combinación de 2D-SWE y MELD para GPVH >20 mm Hg.

ASOCIACIÓN	GPVH	DEFINICIÓN
2D-SWE + MELD	≤20 mm Hg	2D-SWE <12,1 kPa ó 40,2 >2D-SWE ≥12,1 y MELD<10
	>20 mm Hg	2D-SWE ≥40,2 kPa ó 40,2 >2D-SWE ≥12,1 y MELD≥10

S (CI95%)	E (CI95%)	VPP (CI95%)	VPN (CI95%)	RV+ (CI95%)	RV- (CI95%)	PP (CI95%)
0,89	0,71	0,57	0,94	3,11	0,16	0,77
(0,62-1,00)	(0,50-0,93)	(0,28-0,87)	(0,79-1,00)	(1,52-6,36)	(0,02-1,01)	(0,60-0,94)

5.3.2 · ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (ET) PARA GPVH≥20 MM HG

El ABC de la elastografía de transición (ET) es de 0.776 con una significación estadística de 0,012 (**Figura 35**). Los puntos que descartan con una sensibilidad >90% y que confirman con una especificidad del 90% la presencia de GPVH >20 mm Hg, así como el punto óptimo de corte se presentan en la **Tabla 30**.

Figura 35: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de la elastografía de transición ET para determinación de GPVH >20 mm Hg.

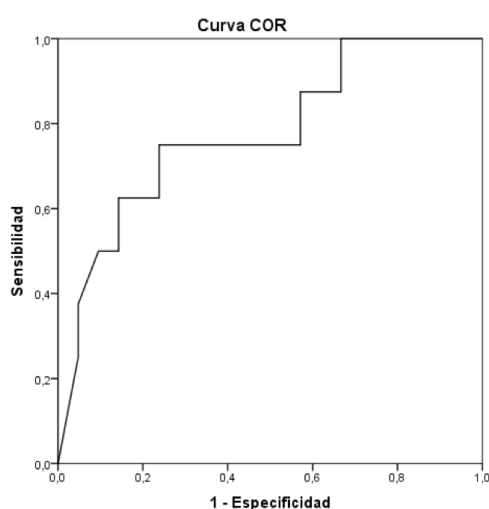


Tabla 30: Área bajo la curva y puntos óptimos de corte de la elastografía de transición para determinación de GPVH >20 mm Hg.

		Área	95% IC		p
			L. inferior	L. superior	
GPVH 20 PRE	ET PRE	0,777	0,582	0,972	0,023

	Punto corte	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-	PP
Descarta GPVH >20	<17 kPa	1,00	0,33	0,36	1,00	1,50	0,00	0,52
Confirma GPVH >20	≥43,1 kPa	0,50	0,90	0,67	0,83	5,25	0,55	0,79
Punto óptimo	29,6 kPa	0,75	0,76	0,55	0,89	3,15	0,33	0,76

Entre los puntos de ≥ 17 kPa y $< 43,1$ kPa, la ET no es capaz de clasificar adecuadamente a los pacientes con GPVH >20 mm Hg. Por ello, también se realizó un análisis de otros parámetros y de la rigidez hepática valorada por 2D-SWE que permitieran mejorar la capacidad de predicción de la elastografía, combinándose con la misma.

De todas las asociaciones para predecir el gradiente > 20 mm Hg, la de mayor rendimiento diagnóstico es la combinación de la ET y puntuación MELD (**Tabla 31**).

Tabla 31: Predicción de la combinación de ET y MELD para GPVH >20mm Hg.

ASOCIACIÓN	GPVH	DEFINICIÓN
ET + MELD	≤20 mm Hg	ET <17 kPa ó 43,1> ET ≥17 y MELD <10
	>20 mm Hg	ET ≥43,1 kPa ó 43,1> ET ≥17 y MELD ≥10

		Área	95% IC		p
			L. inferior	L. superior	
GPVH 20 PRE	ET + MELD	0,857	0,72	0,99	0,003

S (CI95%)	E (CI95%)	VPP (CI95%)	VPN (CI95%)	RV+ (CI95%)	RV- (CI95%)	PP (CI95%)
1,00	0,71	0,57	1,00	3,50	0,00	0,79
(0,93-1,00)	(0,50-0,93)	(0,28-0,87)	(0,97-1,00)	(1,78-6,88)	(0,00-0,00)	(0,63-0,96)

No obstante, con el fin de dimensionar el beneficio clínico de esta combinación, valorando la probabilidad pre-test para diagnosticar pacientes con GPVH >20 mm Hg y teniendo en cuenta que la RV+ es de 3,5 (por tanto, inferior a 5, punto clásicamente referido para considerar que la utilidad clínica de una prueba es, al menos “buena”), el algoritmo resultante de nuestra “mejor asociación” tendría un escaso impacto en la práctica clínica (**Tabla 31**).

Las **Tablas 32, 33 y 34**, presentan los resúmenes de los puntos de corte y algoritmos obtenidos a partir de las curvas ABC para GPVH >12 mm Hg, GPVH >16 mm Hg y GPVH >20 mm Hg, respectivamente.

5.4 · RESUMEN DE LOS PUNTOS DE CORTE ABC

Tabla 32. Puntos de corte y algoritmos obtenidos de las curvas ABC para GPVH >12 mm Hg.

GPVH 12	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-	PP
SWE >= 12,1 (RO=PO)	0,962	0,750	0,962	0,750	3,846	0,051	0,933
SWE >= 19,6 (RI)	0,692	1,000	1,000	0,333	∞	0,308	0,733
≤ 12 mmHg si SWE <12,1 o (SWE >= 12,1 y < 19,6 y ET < 25)	0,808	1,000	1,000	0,444	∞	0,192	0,833
> 12 mmHg si SWE >= 19,6 o (SWE >= 12,1 y < 19,6 y ET >= 25)	(0,637-0,978)	(0,875-1,00)	(0,976-1,00)	(0,064-0,825)	(-)	(0,190-0,090)	(0,683-0,983)
≤ 12 mmHg si SWE <12,1 o (SWE >= 12,1 y < 19,6 y Albúmina > 4,4)	0,962	0,750	0,962	0,750	3,846	0,051	0,933
> 12 mmHg si SWE >= 19,6 o (SWE >= 12,1 y < 19,6 y Albúmina <= 4,4)	(0,868-1,00)	(0,201-1,00)	(0,868-1,00)	(0,201-1,00)	(0,70-21,04)	(0,01-0,38)	(0,827-1,00)
≤ 12 mmHg si SWE <12,1 o (SWE >= 12,1 y < 19,6 y Edad <= 50)	0,962	1,000	1,000	0,800	∞	0,038	0,967
> 12 mmHg si SWE >= 19,6 o (SWE >= 12,1 y < 19,6 y Edad > 50)	(0,868-1,00)	(0,875-1,00)	(0,980-1,00)	(0,349-1,00)	(-)	(0,010-0,260)	(0,886-1,00)
≤ 12 mmHg si SWE <12,1 o (SWE >= 12,1 y < 19,6 y varices grandes = NO)	0,962	1,000	1,000	0,800	∞	0,038	0,967
> 12 mmHg si SWE >= 19,6 o (SWE >= 12,1 y < 19,6 y varices grandes = SI)	(0,868-1,00)	(0,875-1,00)	(0,980-1,00)	(0,349-1,00)	(-)	(0,010-0,260)	(0,886-1,00)
≤ 12 mmHg si SWE <12,1 o (SWE >= 12,1 y < 19,6 y puntos rojos = NO)	0,885	1,000	1,000	0,571	∞	0,115	0,900
> 12 mmHg si SWE >= 19,6 o (SWE >= 12,1 y < 19,6 y puntos rojos = SI)	(0,743-1,00)	(0,875-1,00)	(0,978-1,00)	(0,133-1,00)	(-)	(0,040-0,330)	(0,776-1,00)
ET >= 17,0 (PO)	0,840	0,750	0,955	0,429	3,360	0,213	0,828
ET >= 15,5 (RO)	0,920	0,500	0,920	0,500	1,840	0,160	0,862
ET >= 25,0 (RI)	0,640	1,000	1,000	0,308	∞	0,360	0,690
≤ 12 mmHg si ET < 15,5 o (ET >= 15,5 y < 25,0 y SWE <= 19)	0,800	0,750	0,952	0,375	3,200	0,267	0,793
> 12 mmHg si ET >= 25,0 o (ET >= 15,5 y < 25,0 y SWE > 19)	(0,623-0,977)	(0,201-1,00)	(0,838-1,00)	(0,000-0,773)	(0,58-17,67)	(0,10-0,70)	(0,628-0,958)
≤ 12 mmHg si ET <15,5 o (ET >= 15,5 y < 25,0 y Edad <= 50)	0,920	1,00	1,00	0,667	∞	0,080	0,931
> 12 mmHg si ET >= 25,0 o (ET >= 15,5 y < 25,0 y Edad > 50)	(0,794-1,00)	(0,875-1,00)	(0,978-1,00)	(0,206-1,00)	(-)	(0,02-0,30)	(0,822-1,00)
≤ 12 mmHg si ET <15,5 o (ET >= 15,5 y < 25,0 y varices grandes = NO)	0,920	0,750	0,958	0,600	3,680	0,107	0,897
> 12 mmHg si ET >= 25,0 o (ET >= 15,5 y < 25,0 y varices grandes = SI)	(0,794-1,00)	(0,201-1,00)	(0,858-1,00)	(0,071-1,00)	(0,67-20,2)	(0,03-0,45)	(0,769-1,00)
≤ 12 mmHg si ET <15,5 o (ET >= 15,5 y < 25,0 y puntos rojos = NO)	0,880	0,750	0,957	0,500	3,520	0,160	0,862
> 12 mmHg si ET >= 25,0 o (ET >= 15,5 y < 25,0 y puntos rojos = SI)	(0,733-1,00)	(0,201-1,00)	(0,851-1,00)	(0,017-0,983)	(0,64-19,3)	(0,05-0,53)	(0,719-1,00)

RO: rule out; RI: rule in; OP: punto óptimo

Tabla 33. Puntos de corte y algoritmos obtenidos de las curvas ABC para GPVH >16 mm Hg.

GPVH 16	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-	PP
SWE>= 19,6 (PO)	0,824	0,692	0,778	0,750	2,676	0,255	0,767
SWE>= 14,7 (RO)	0,941	0,615	0,762	0,889	2,447	0,096	0,800
SWE>= 27,0 (RI)	0,353	0,923	0,857	0,522	4,588	0,701	0,600
≤16 mmHg si SWE < 14,7 o (SWE >= 14,7 y < 27,0 y ET < 25)	0,765	0,846	0,867	0,733	4,971	0,278	0,800
>16 mmHg si SWE >= 27,0 o (SWE >= 14,7 y < 27,0 y ET >= 25)	(0,534-0,996)	(0,612-1,00)	(0,661-1,00)	(0,476-0,991)	(1,35-18,27)	(0,11-0,68)	(0,64-0,96)
≤16 mmHg si SWE < 14,7 o (SWE >= 14,7 y < 27,0 y Plaquetas > 75000)	0,765	0,846	0,867	0,733	4,971	0,278	0,800
>16 mmHg si SWE >= 27,0 o (SWE >= 14,7 y < 27,0 y Plaquetas <= 75000)	(0,534-0,996)	(0,612-1,00)	(0,661-1,00)	(0,476-0,991)	(1,35-18,27)	(0,11-0,68)	(0,64-0,96)
≤16 mmHg si SWE < 14,7 o (SWE >= 14,7 y < 27,0 y Albúmina > 4,4)	0,941	0,615	0,762	0,889	2,447	0,096	0,800
>16 mmHg si SWE >= 27,0 o (SWE >= 14,7 y < 27,0 y Albúmina <= 4,4)	(0,800-1,00)	(0,313-0,918)	(0,556-0,970)	(0,628-1,00)	(1,22-4,92)	(0,01-0,67)	(0,640-0,960)
≤16 mmHg si SWE < 14,7 o (SWE >= 14,7 y < 27,0 y Edad <= 50)	0,882	0,692	0,789	0,818	2,868	0,170	0,800
>16 mmHg si SWE >= 27,0 o (SWE >= 14,7 y < 27,0 y Edad > 50)	(0,700-1,00)	(0,403-0,982)	(0,580-0,999)	(0,545-1,00)	(1,25-6,60)	(0,04-0,66)	(0,64-0,96)
ET>= 25,0 (PO)	0,750	0,692	0,750	0,692	2,438	0,361	0,724
ET>= 17,0 (RO)	0,938	0,462	0,682	0,857	1,741	0,135	0,724
ET>= 33,9 (RI)	0,438	0,923	0,875	0,571	5,688	0,609	0,655
≤16mmHg si ET < 17,0 o (ET>= 17,0 y <34,0 y SWE< 20,0)	0,813	0,692	0,765	0,750	2,641	0,271	0,759
> 16mmHg si ET >= 34,0 o (ET >= 17,0 y <34,0 y SWE>= 20,0)	(0,590-1,00)	(0,403-0,982)	(0,534-0,996)	(0,463-1,00)	(1,13-6,17)	(0,09-0,80)	(0,586-0,932)
≤16 mmHg si ET < 17,0 o (ET >= 17,0 y < 34,0 y Plaquetas > 75000)	0,875	0,846	0,875	0,846	5,688	0,148	0,862
>16 mmHg si ET >= 34,0 o (ET >= 17,0 y < 34,0 y Plaquetas <= 75000)	(0,682-1,00)	(0,612-1,00)	(0,682-1,00)	(0,612-1,00)	(1,57-20,62)	(0,04-0,55)	(0,719-1,00)
≤16mmHg si ET < 17,0 o (ET >= 17,0 y <34,0 y MELD < 10)	0,750	0,769	0,800	0,714	3,250	0,325	0,759
> 16mmHg si ET >= 34,0 o (ET >= 17,0 y <34,0 y MELD>= 10)	(0,507-0,993)	(0,502-1,00)	(0,564-1,00)	(0,442-0,987)	(1,16-9,12)	(0,13-0,80)	(0,586-0,932)

RO: rule out; RI: rule in; OP: punto óptimo

Tabla 34. Puntos de corte y algoritmos obtenidos de las curvas ABC para GPVH >20 mm Hg.

GPVH20	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-	PP
SWE >= 24,2	0,778	0,762	0,583	0,889	3,267	0,292	0,767
SWE >= 12,1 (RO)	1,000	0,190	0,346	1,00	1,235	0,000	0,433
SWE >= 30,8 (RIA)	0,333	0,905	0,600	0,760	3,500	0,737	0,733
SWE >= 40,2 (RIB)	0,111	0,952	0,500	0,714	2,333	0,933	0,700
≤ 20 mmHg si SWE < 12,1 o (SWE >= 12,1 y < 30,8 y ET < 29,6)	0,778	0,762	0,583	0,889	3,267	0,292	0,767
> 20 mmHg si SWE >= 30,8 o (SWE >= 12,1 y < 30,8 y ET >= 29,6)	(0,451-1,00)	(0,556-0,968)	(0,263-0,904)	(0,716-1,00)	(1,41-7,57)	(0,08-1,01)	(0,599-0,935)
≤ 20 mmHg si SWE < 12,1 o (SWE >= 12,1 y < 30,8 y ET < 34,0)	0,667	0,857	0,667	0,857	4,667	0,389	0,800
> 20 mmHg si SWE >= 30,8 o (SWE >= 12,1 y < 30,8 y ET >= 34,0)							
≤ 20 mmHg si SWE < 12,1 o (SWE >= 12,1 y < 30,8 y plaquetas > 75000)	0,778	0,619	0,467	0,867	2,042	0,359	0,667
> 20 mmHg si SWE >= 30,8 o (SWE >= 12,1 y < 30,8 y plaquetas <= 75000)							
≤ 20 mmHg si SWE < 12,1 o (SWE >= 12,1 y < 30,8 y MELD < 9)	1,000	0,429	0,429	1,000	1,750	0,000	0,600
> 20 mmHg si SWE >= 30,8 o (SWE >= 12,1 y < 30,8 y MELD >= 9)							
≤ 20 mmHg si SWE < 12,1 o (SWE >= 12,1 y < 30,8 y MELD < 10)	0,889	0,667	0,533	0,933	2,667	0,167	0,733
> 20 mmHg si SWE >= 30,8 o (SWE >= 12,1 y < 30,8 y MELD >= 10)	(0,628-1,00)	(0,441-0,892)	(0,248-0,819)	(0,774-1,00)	(1,40-5,10)	(0,03-1,08)	(0,558-0,908)
≤ 20 mmHg si SWE < 12,1 o (SWE >= 12,1 y < 40,2 y ET < 29,6)	0,750	0,762	0,545	0,889	3,150	0,328	0,759
> 20 mmHg si SWE >= 40,2 o (SWE >= 12,1 y < 40,2 y ET >= 29,6)	(0,387-1,00)	(0,556-0,968)	(0,206-0,885)	(0,716-1,00)	(1,33-7,47)	(0,10-1,12)	(0,586-0,932)
≤ 20 mmHg si SWE < 12,1 o (SWE >= 12,1 y < 40,2 y ET < 43,1)	0,556	0,905	0,714	0,826	5,833	0,491	0,800
> 20 mmHg si SWE >= 40,2 o (SWE >= 12,1 y < 40,2 y ET >= 43,1)							
≤ 20 mmHg si SWE < 12,1 o (SWE >= 12,1 y < 40,2 y MELD < 9)	1,000	0,476	0,450	1,000	1,909	0,000	0,633
> 20 mmHg si SWE >= 40,2 o (SWE >= 12,1 y < 40,2 y MELD >= 9)							
≤ 20 mmHg si SWE < 12,1 o (SWE >= 12,1 y < 40,2 y MELD < 10)	0,889	0,714	0,571	0,938	3,111	0,156	0,767
> 20 mmHg si SWE >= 40,2 o (SWE >= 12,1 y < 40,2 y MELD >= 10)	(0,628-1,00)	(0,497-0,931)	(0,277-0,866)	(0,788-1,00)	(1,52-6,36)	(0,02-1,01)	(0,599-0,935)
ET >= 29,6	0,750	0,762	0,545	0,889	3,150	0,328	0,759
ET >= 17,0 (RO)	1,000	0,333	0,364	1,00	1,500	0,000	0,517
ET >= 43,1 (RI)	0,500	0,905	0,667	0,826	5,250	0,553	0,793
≤ 20 mmHg si ET < 17,0 o (ET >= 17,0 y < 43,1 y SWE < 24,0)	0,750	0,714	0,500	0,882	2,625	0,350	0,724
> 20 mmHg si ET >= 43,1 o (ET >= 17,0 y < 43,1 y SWE >= 24,0)	(0,387-1,00)	(0,497-0,931)	(0,175-0,825)	(0,700-1,00)	(1,20-5,76)	(0,10-1,20)	(0,544-0,904)
≤ 20 mmHg si ET < 17,0 o (ET >= 17,0 y < 43,1 y MELD < 10)	1,000	0,714	0,571	1,000	3,500	0,000	0,793
> 20 mmHg si ET >= 43,1 o (ET >= 17,0 y < 43,1 y MELD >= 10)	(0,938-1,00)	(0,497-0,931)	(0,277-0,866)	(0,967-1,00)	(1,78-6,88)	(0,00-0,00)	(0,628-0,958)

RO: rule out; RI: rule in; OP: punto óptimo

6 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se plantean análisis de regresión logística tomando como variable binomial dependiente los distintos niveles de GPVH PRE (>12 , >16 y >20). Las variables independientes analizadas han sido edad, CHILD B-C (solo 1 paciente con Child C, por lo que se opta por considerar esta variable como dicotómica: Child A vs Child BC), plaquetas, albumina, puntuación de MELD, elastometría 2D-SWE PRE y elastografía de transición (ET). El análisis multivariante se ha planteado “por pasos hacia atrás” incluyendo aquellas variables con relevancia clínica o que muestren un valor de $p < 0,1$ en el univariante. La elastometría 2D-SWE y la elastografía de transición (ET), son dos variables que valoran rigidez hepática por lo que no tiene sentido incluir ambas en el modelo multivariante, al existir confusión entre ellas. Por este motivo, se plantean los análisis multivariantes incluyendo como medida de rigidez hepática una u otra técnica.

6.1 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH >12 mm Hg

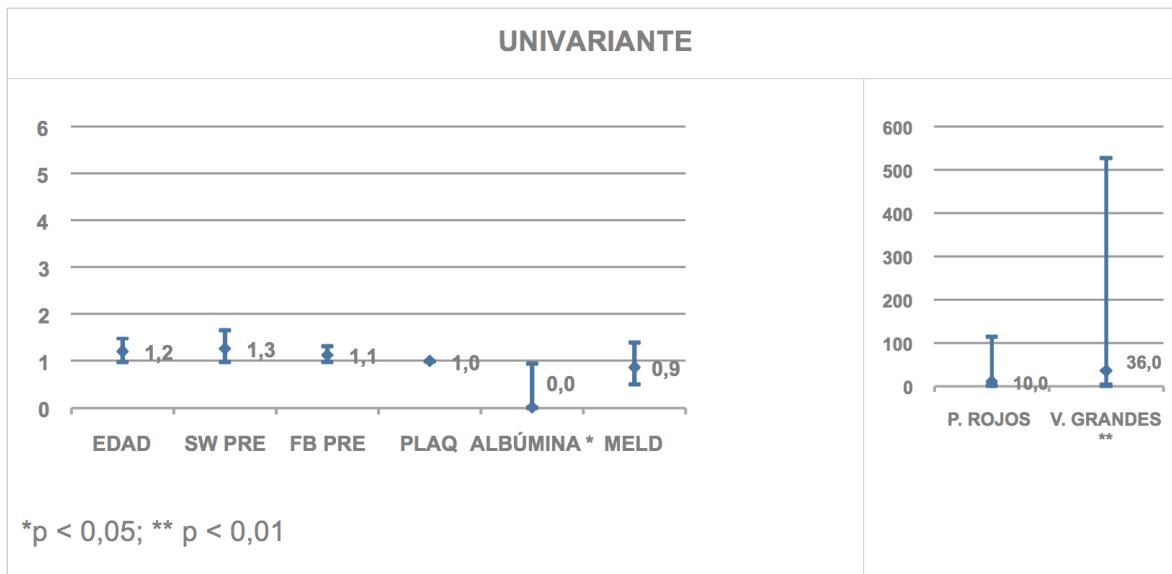
6.1.1 · ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA GPVH >12 MM HG

En el análisis univariante, las variables independientes que se asocian de forma estadísticamente significativa a un GPVH >12 , son la albúmina y las varices grandes ($p < 0,05$) (Tabla 35, Figura 36).

Tabla 35. Análisis univariante para GPVH >12 mm Hg.

GPVH12	ANÁLISIS UNIVARIANTE			
	OR	95% IC		p
		Inf.	Sup.	
EDAD	1,21	0,98	1,48	0,076
CHILD B-C	4,0E+08	0,00		0,999
2D SWE PRE	1,27	0,98	1,65	0,070
ET PRE	1,13	0,97	1,32	0,126
PLAQUETAS	1,00	1,00	1,00	0,270
PLAQUETAS ≤ 75000	0,24	0,02	2,68	0,249
ALBÚMINA	0,02	0,00	0,95	0,047
MELD	0,87	0,52	1,44	0,582
MELD ≥ 10	0,67	0,08	5,54	0,707
P. ROJOS	10,0	0,9	114,7	0,064
VE GRANDES	36,0	2,5	527,1	0,009

Figura 36. Representación gráfica del análisis univariante para GPVH >12 mm Hg.



6.1.2 · ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA GPVH >12 MM HG

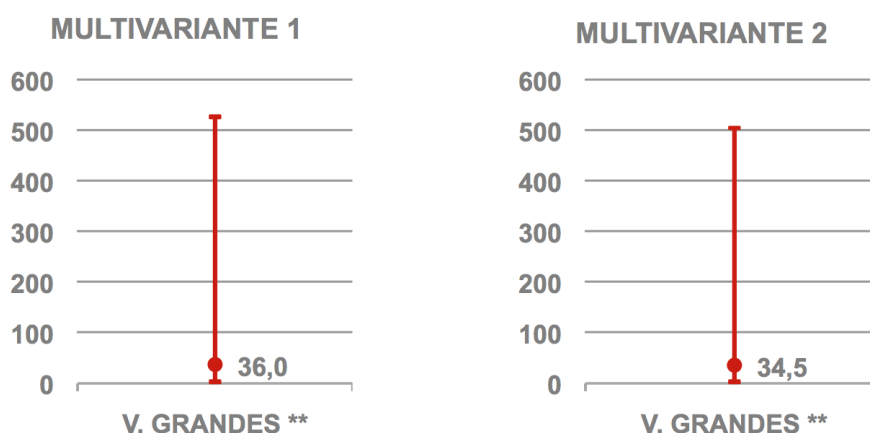
Se realiza un análisis multivariante “por pasos hacia atrás” incluyendo aquellas variables con relevancia clínica o que muestren un valor de $p < 0,1$ en el univariante. Se plantean dos modelos posibles (Tabla 36), con ambas técnicas “no invasivas” para valorar la rigidez hepática (Modelo 1: 2D-SWE; Modelo 2: ET), resultando que, la única variable que mantiene la significación estadística para ambos es, el hallazgo de varices grandes con una OR de 36 (2,5-527,1; $p = 0,009$) y 34,5 (2,4-505,7; $p = 0,010$), respectivamente (Figura 37).

Tabla 36. Análisis multivariantes de regresión logística para GPVH >12 mm Hg.

GPVH12	ANÁLISIS UNIVARIANTE				ANÁLISIS MULTIVARIANTE 1				ANÁLISIS MULTIVARIANTE 2			
	OR	95% IC		p	OR	95% IC		p	OR	95% IC		p
		Inf.	Sup.			Inf.	Sup.			Inf.	Sup.	
EDAD	1,21	0,98	1,48	0,076	NS				NS			
2D SW PRE	1,27	0,98	1,65	0,070	NS				NS			
ET PRE	1,13	0,97	1,32	0,126					NS			
ALBÚMINA	0,02	0,00	0,95	0,047	NS				NS			
P. ROJOS	10,0	0,9	114,7	0,064	NS				NS			
VE GRANDES	36,0	2,5	527,1	0,009	36,0	2,5	527,1	0,009	34,5	2,4	505,7	0,010

Modelo 1: rigidez hepática mediante 2D-SWE; **Modelo 2:** rigidez hepática mediante ET
Variables no incluidas en el modelo multivariante

Figura 37. Representación gráfica de los análisis multivariantes para GPVH >12 mm Hg. (Modelo 1: 2D-SWE; Modelo 2: ET).



*p < 0,05; ** p < 0,01

6.2 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH >16 mm Hg

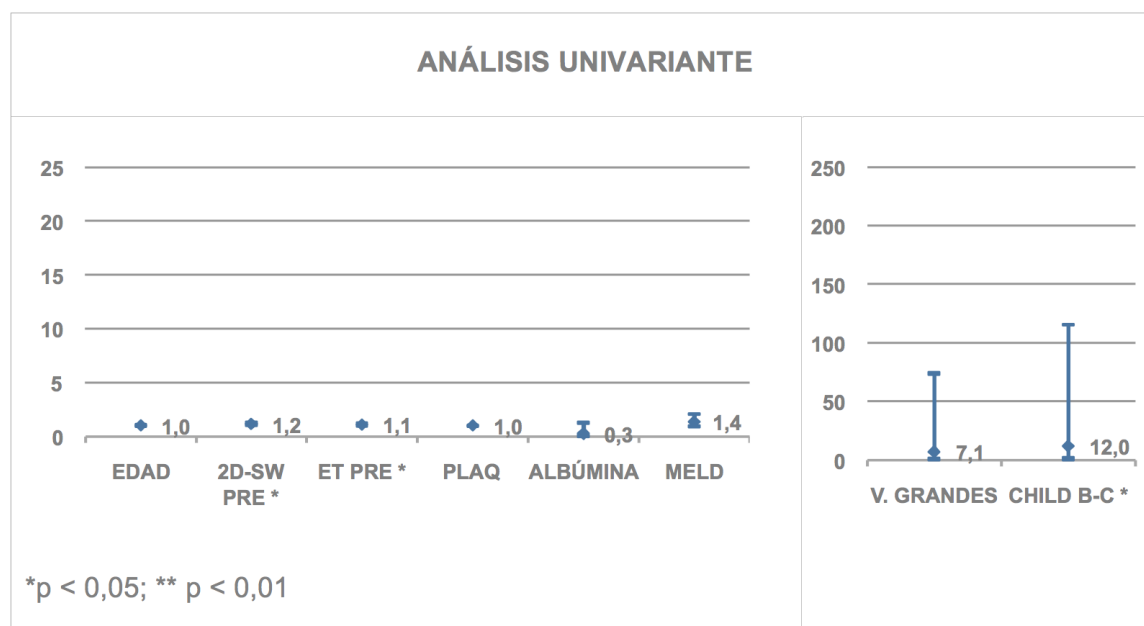
6.2.1 · ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA GPVH >16 MM HG

En el análisis univariante, las variables independientes que se asocian de forma estadísticamente significativa a un GPVH>16, son la rigidez hepática (2D-SWE y ET) y el estado funcional B-C de Child (p<0,05) (Tabla 37, Figura 38).

Tabla 37. Análisis univariante para GPVH >16 mm Hg.

GPVH16	ANÁLISIS UNIVARIANTE			
	OR	95% IC		p
		Inf.	Sup.	
EDAD	1,03	0,96	1,12	0,398
CHILD B-C	12,00	1,25	115,36	0,031
2D-SW PRE	1,15	1,02	1,29	0,028
ET PRE	1,10	1,01	1,21	0,038
PLAQUETAS	1,00	1,00	1,00	0,173
PLAQUETAS ≤ 75000	1,80	0,42	7,81	0,433
ALBÚMINA	0,26	0,05	1,27	0,095
MELD	1,37	0,90	2,07	0,139
MELD ≥ 10	4,29	0,84	21,76	0,079
PUNTOS ROJOS	1,1	0,2	5,1	0,936
VARICES GRANDES	7,1	0,7	73,7	0,100

Figura 38. Representación gráfica del análisis univariante para GPVH >16 mm Hg.



6.2.2 · ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA GPVH >16 MM HG

En el análisis multivariante se incluyen aquellas variables con relevancia clínica o que muestren un valor de $p < 0,1$ en el univariante. Se plantean dos modelos posibles (**Tabla 38**), con ambas técnicas “no invasivas” para valorar la rigidez hepática. En el Modelo 1 (2D-SWE), las variables que mantienen significación estadística son el estadio B-C de Child con una OR de 16,44 (1,37-197,88; $p = 0,027$) y la rigidez hepática determinada por esta técnica (2D-SWE) con una OR de 1,14 (1,00-1,30; $p = 0,048$). En el Modelo 2 (ET), las variables que mantienen significación estadística son el estadio B-C de Child con una OR de 18,90 (1,38-258,57; $p = 0,028$) y la rigidez hepática determinada por esta técnica (ET) con una OR de 1,11 (1,01-1,22; $p = 0,031$). La representación gráfica de los análisis multivariantes para GPVH>16 queda reflejada en la **Figura 39**.

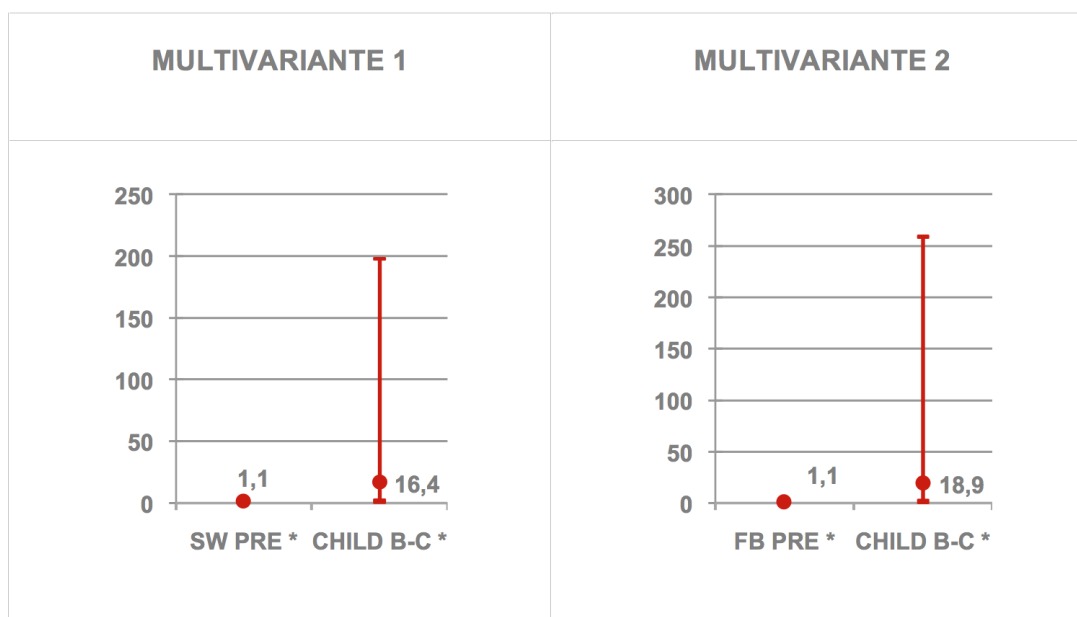
Tabla 38. Análisis multivariantes de regresión logística para GPVH >16 mm Hg.

GPVH16	ANÁLISIS UNIVARIANTE				ANÁLISIS MULTIVARIANTE 1				ANÁLISIS MULTIVARIANTE 2			
	OR	95% IC		p	OR	95% IC		p	OR	95% IC		p
		Inf.	Sup.			Inf.	Sup.			Inf.	Sup.	
CHILD B-C	12,00	1,25	115,36	0,031	16,44	1,37	197,88	0,027	18,90	1,38	258,57	0,028
2D-SW PRE	1,15	1,02	1,29	0,028	1,14	1,00	1,30	0,048				
ET PRE	1,10	1,01	1,21	0,038					1,11	1,01	1,22	0,031
PLAQUETAS	1,00	1,00	1,00	0,173	NS				NS			
ALBÚMINA	0,26	0,05	1,27	0,095	NS				NS			
MELD ≥ 10	4,29	0,84	21,76	0,079	NS				NS			

Modelo 1: rigidez hepática mediante 2D-SWE; **Modelo 2:** rigidez hepática mediante ET

Variables no incluidas en el modelo multivariante

Figura 39. Representación gráfica de los análisis multivariantes para GPVH >16 mm Hg (Modelo 1: 2D-SWE; Modelo 2: ET).



*p < 0,05

6.3 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH ≥20 mm Hg

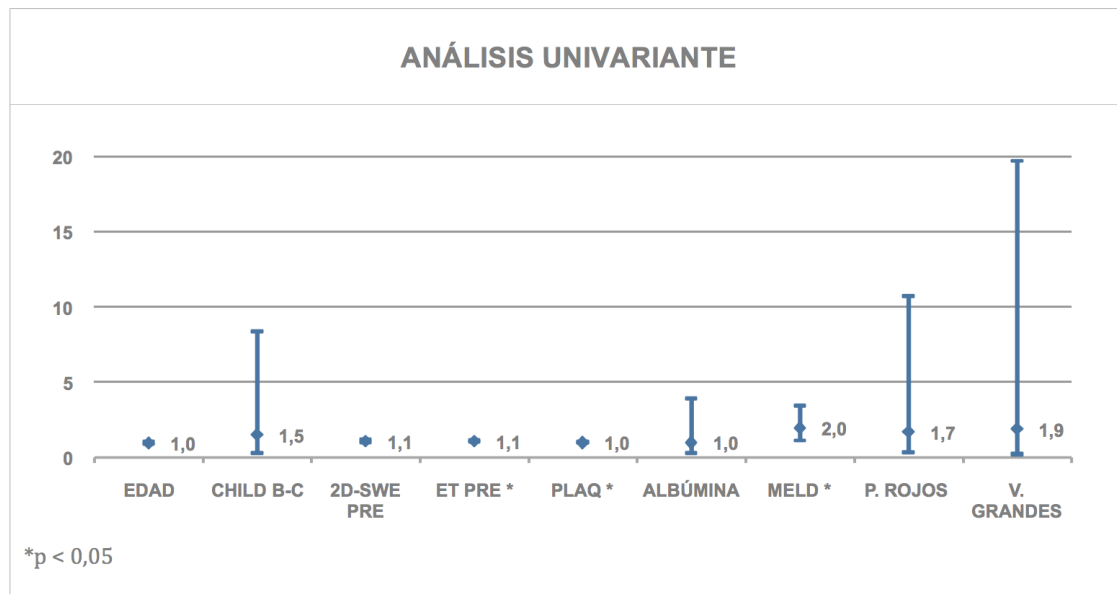
6.3.1 · ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA GPVH >20 MM HG

En el análisis univariante, las variables independientes que se asocian de forma estadísticamente significativa a un GPVH>20, son la rigidez hepática determinada mediante ET, la cifra de plaquetas y la puntuación MELD ($p<0,05$) (Tabla 39, Figura 40).

Tabla 39. Análisis univariante para GPVH >20 mm Hg.

GPVH20	ANÁLISIS UNIVARIANTE			
	OR	95% IC		p
		Inf.	Sup.	
EDAD	0,95	0,87	1,04	0,288
CHILD B-C	1,50	0,27	8,34	0,643
2D-SWE PRE	1,08	0,99	1,18	0,080
ET PRE	1,06	1,01	1,11	0,030
PLAQUETAS	1,00	1,00	1,00	0,039
PLAQUETAS ≤ 75000	0,88	0,18	4,23	0,873
ALBÚMINA	1,00	0,25	3,91	0,994
MELD	1,95	1,11	3,43	0,020
MELD ≥ 10	7,50	1,17	48,15	0,034
PUNTOS ROJOS	1,7	0,3	10,7	0,546
VARICES GRANDES	1,9	0,2	19,7	0,597

Figura 40. Representación gráfica del análisis univariante para GPVH >20 mm Hg.



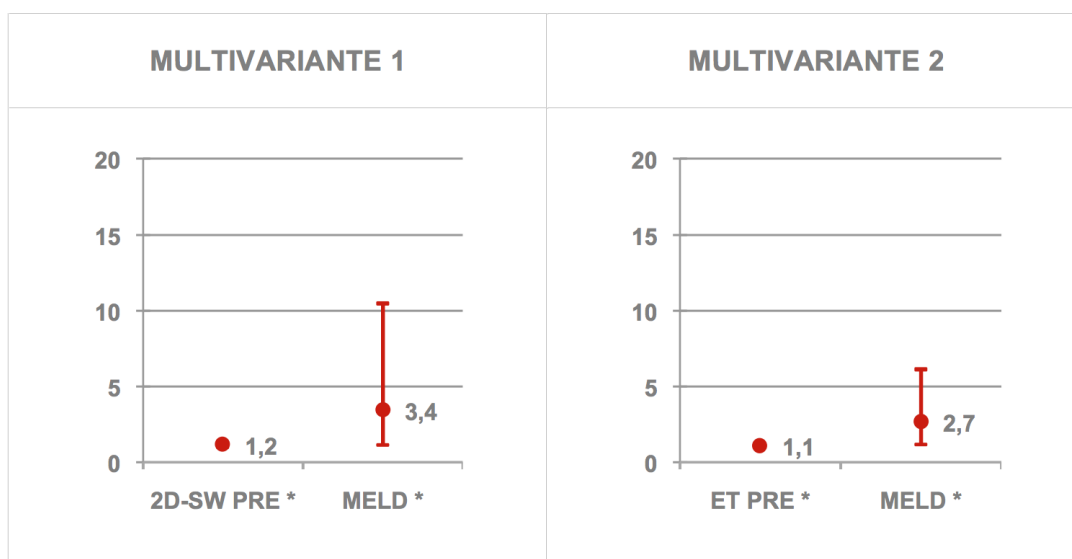
6.3.2 · ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA GPVH >20 MM HG

En el análisis multivariante para esta cifra de gradiente, también se plantean dos modelos posibles (**Tabla 40**), con ambas técnicas “no invasivas” para valorar la rigidez hepática. En el Modelo 1 (2D-SWE), las variables que mantienen significación estadística son la puntuación MELD con una OR de 3,42 (1,12-10,44; p= 0,031) y la rigidez hepática determinada por esta técnica (2D-SWE) con una OR de 1,15 (1,02-1,30; p= 0,025). En el Modelo 2 (ET), las variables que mantienen significación estadística son la puntuación MELD con una OR de 2,65 (1,15-6,09; p= 0,022) y la rigidez hepática determinada por esta técnica (ET) con una OR de 1,09 (1,01-1,18; p= 0,020). La representación gráfica de los análisis multivariantes para GPVH>20 queda reflejada en la **Figura 41**.

Tabla 40. Análisis multivariantes de regresión logística para GPVH >20 mm Hg.

GPVH20	ANÁLISIS UNIVARIANTE				ANÁLISIS MULTIVARIANTE 1				ANÁLISIS MULTIVARIANTE 2			
	OR	95% IC		p	OR	95% IC		p	OR	95% IC		p
		Inf.	Sup.			Inf.	Sup.			Inf.	Sup.	
2D-SWE PRE	1,08	0,99	1,18	0,080	1,15	1,02	1,30	0,025				
ET PRE	1,06	1,01	1,11	0,030					1,09	1,01	1,18	0,020
PLAQUETAS	1,00	1,00	1,00	0,039	NS				NS			
MELD	1,95	1,11	3,43	0,020	3,42	1,12	10,44	0,031	2,65	1,15	6,09	0,022

Figura 41. Representación gráfica de los análisis multivariantes para GPVH >20 mm Hg.
(Modelo 1: 2D-SWE; Modelo 2: ET). *p<0,05.



DISCUSIÓN

• V •

1 · DISCUSIÓN DEL MÉTODO

1.1 · PERTINENCIA DEL ESTUDIO. ASPECTOS DE LA MUESTRA SELECCIONADA.

El presente trabajo de investigación surge a partir de la práctica clínica diaria, con la finalidad de responder algunas cuestiones que se plantean habitualmente en la asistencia al enfermo con hepatopatía crónica e hipertensión portal y son consideradas como “áreas de interés” por las sociedades científicas dedicadas al estudio del hígado^{12,43,57}.

La primera premisa a considerar, contribuye a esclarecer la controversia que plantean recientes estudios^{62,63,64,65,66} sobre la necesidad o no de mantener el tratamiento con vasoconstrictores tras lograr una adecuada hemostasia mediante ligadura con bandas elásticas en la hemorragia aguda por varices esofágicas. A priori, sólo hay publicado un trabajo⁶⁷ que demuestra, en 25 pacientes con sangrado agudo por varices, que tras la LEB existe un aumento precoz y transitorio del gradiente de presión venosa hepática (GPVH). Dada la complejidad^{68,69,70} de hacer un GPVH “pre-ligadura urgente” en el episodio hemorrágico agudo, en relación con la dificultad de acceso al gradiente “urgente” y a la demora de tiempo que supondría para la “prioritaria” realización de endoscopia, nuestro objetivo es intentar conocer qué sucede con la presión portal tras la ligadura endoscópica, determinando un gradiente PRE y otro 24 horas POST- procedimiento, en los pacientes cirróticos con ligadura programada como profilaxis de la HVE. En caso de confirmarse el aumento de gradiente post-ligadura, nuestra posición se alinearía con aquellos autores que prefieren mantener los vasoconstrictores ante el aumento de riesgo de sangrado transitorio, al menos teórico, determinado por el incremento mencionado de gradiente^{65,66}.

Los seleccionados criterios de inclusión de nuestro estudio (pacientes cirróticos con antecedente de ligadura en los 12 meses previos para profilaxis primaria o secundaria del sangrado varicoso, sin trombosis portal ni CHC avanzado), su carácter unicéntrico, así como la necesidad de realizar un primer gradiente y repetir su medición tras 24 h (considerado una técnica invasiva) condicionan la principal limitación del presente trabajo en relación con un reducido tamaño muestral. De acuerdo con los resultados obtenidos, esta muestra de 30 pacientes permite detectar una diferencia de GPVH ≥ 2.4 mmHg (asumiendo una desviación típica de la media de las diferencias de 3.1 mmHg) con un nivel de confianza del 99% y una potencia del 95%. Todos los pacientes incluidos, firmaron un documento de consentimiento informado, tras recibir información detallada sobre los procedimientos y la finalidad del estudio. El protocolo fue valorado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital La Paz (Código HULP: PI-3068). La existencia de una única publicación aislada en la literatura⁶⁷ con escaso número de pacientes, corrobora la dificultad de reclutamiento y del procedimiento.

La segunda cuestión a abordar, hace referencia al papel de las técnicas no invasivas y su relación con el gradiente. Numerosos trabajos sugieren la conveniencia de determinar el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) en el paciente cirrótico con HPCS para personalizar su seguimiento e instaurar una terapia individualizada “a la carta”^{71,72,73,74,75,76,77,78}. No obstante, dado su carácter invasivo^{60,79,80,81} y la necesidad de disponer de centros y personal capacitado, se están desarrollando técnicas no invasivas⁸² (elastografía de transición y elastometría ultrasonográfica 2D-SWE) que podrían permitirnos prescindir en un futuro, del cateterismo hepático con esta indicación. Con esta finalidad, el grupo de pacientes incluido en este estudio, al ser sometidos a una manometría hepática basal para determinación de gradiente, se convierten en perfectos candidatos para valorar la correlación entre las mencionadas técnicas y sus posibilidades de aplicación.

1.2 · LIMITACIONES.

Entre las limitaciones mas importantes de nuestro estudio se engloban:

- Escaso tamaño muestral (ya referido en el apartado previo: aspectos de la muestra seleccionada).
- Ausencia de determinación de elastometría esplénica en nuestro trabajo: a pesar de que la elastometría esplénica se ha sugerido como técnica de alto rendimiento diagnóstico para predecir varices esofágicas^{83,84,85,86,87}, la superioridad de ésta respecto a la elastometría hepática, no ha sido definitivamente probada^{4,88}. Además, dada la limitada aplicabilidad de la elastografía de transición (ET) y de la elastometría bidimensional (2D-SWE) esplénicas (70% y 85%, respectivamente, relacionadas con la presencia de o no de esplenomegalia, con un máximo de 75 kPa en la ET), la amplia variabilidad de medición interobservador, y que las determinaciones de rigidez del bazo se obtienen a partir de estándares de calidad obtenidos para estudios hepáticos y extrapolados, no hemos considerado de interés analizar éste parámetro por su marcada heterogeneidad⁸⁹.
- La manometría hepática para determinar el gradiente y las técnicas no invasivas han sido realizadas sin modificación del tratamiento beta-bloqueante que recibían nuestros pacientes como profilaxis de la hemorragia varicosa. Si bien algunos trabajos²⁵, demuestran que no existen diferencias significativas en la realización de pruebas no invasivas para determinar la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa, con o sin tratamiento betabloqueante, el empleo de estos fármacos puede alterar de alguna forma la correlación entre gradiente y técnicas no invasivas. Dado que la rigidez hepática es una propiedad mecánica y su mayor determinante es la fibrosis, es posible que determinadas alteraciones en el flujo portal inducidas por los beta-bloqueantes que sí se reflejan en la manometría, puedan alterar mínimamente la relación entre rigidez y gradiente, independientemente del método elastográfico utilizado.
- Ausencia de valoración de otras colaterales: El escaso ascenso e incluso cierto descenso en la cifra de gradiente tras la LEB objetivado en el grupo de pacientes con GPVH PRE más elevado (>20 mm Hg) podría atribuirse, al menos en parte, a la existencia de otras colaterales además de las venas esofágicas que permitieran “desaguar” el exceso de presión⁹⁰. No obstante, dado que no todos los pacientes disponían de técnicas de imagen que definieran la existencia o la ausencia de colaterales significativas, esta circunstancia no ha sido valorada en nuestros pacientes.

1.3 · VENTAJAS.

- Estudio de cohorte prospectivo: es el tipo de estudio ideal para dar respuesta a nuestros objetivos principales por permitir una recogida de datos metódica, objetiva y uniforme. Además, nos permite establecer, desde el inicio, los criterios de inclusión mas adecuados, asegurar la secuencia de actuaciones del procedimiento del estudio, predeterminar los parámetros que han de valorarse y aplicar los criterios de calidad validados para las determinaciones del gradiente y de las técnicas no invasivas.
- Obtención de sencillos algoritmos “no invasivos” y de fácil aplicación en la práctica clínica diaria: La medición del GPVH y la endoscopia son en la actualidad, los dos pilares básicos para la evaluación de la HPCS con riesgo de sangrado. Sin embargo, son técnicas invasivas, no exentas de complicaciones y requieren de un entorno clínico especializado

y experiencia específica para su realización, lo que limita su disponibilidad y aumenta su coste. El desarrollo de métodos simples y no invasivos que permitan un diagnóstico preciso y rápido de pacientes con bajo riesgo de HPCS (que podrían evitar pruebas invasivas), y de pacientes con HPCS con varices de alto riesgo de sangrado que requieren tratamiento, promovería el avance de la medicina personalizada en este ámbito. De este modo, nuestro estudio sugiere que los pacientes con hepatopatía crónica e HPCS podrían ser incluidos, con sólo ser sometidos a exploraciones elastográficas mediante técnicas no invasivas y valorando su edad o su cifra de plaquetas, en diferentes categorías de riesgo de sangrado varicoso e idealmente a diferentes algoritmos de decisiones terapéuticas.

- Único estudio que analiza las variaciones del gradiente tras la ligadura, en función de su cifra basal: Nuestros datos demuestran, con diferencias significativas, que el incremento porcentual de gradiente condicionado por la LEB es tanto mayor, a menor GPVH PRE.
- Único estudio que determina puntos de corte adecuados obtenidos de las curvas ABC para técnicas no invasivas, con alto rendimiento diagnóstico para descartar o confirmar GPVH>16 mm Hg. Así, el algoritmo que combina la elastografía de transición con la cifra de plaquetas ofrece una S: 87%, E: 84%, VPP: 87%, VPN: 85%, con una potencia de prueba del 86%.
- El trabajo aporta una información valiosísima sobre los cambios hemodinámicos reales acontecidos al ligar las varices esofágicas de los pacientes programados para erradicación endoscópica como profilaxis de la hemorragia, procedimiento que forma parte de nuestra práctica clínica. Conseguir una fiel reproducción de este escenario habitual, es el motivo fundamental por el que los pacientes en profilaxis farmacológica y endoscópica no han interrumpido su terapia beta-bloqueante durante nuestro estudio.

1.4 · CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

De los treinta pacientes con hepatopatía crónica incluidos en nuestro estudio, 24 eran hombres y 6 mujeres, con una mediana de edad de 58.0 (51,0-64.0) años. Coincidiendo con los datos de un subproyecto del HEPAAHEALTH avalado por la EASL⁹¹, que extrajo información sobre prevalencia, etiología y mortalidad histórica y actual de las bases de datos sobre enfermedad hepática en 35 países de la región europea de la OMS, en nuestro trabajo, las causas responsables de la enfermedad hepática, fueron: alcohol (12) 40%, virus (10) 30%, mixta alcohol-virus (3) 10%, esteatohepatitis no alcohólica (3) 10% y otras (3) 10%.

El 93.3% (28) de los pacientes de la serie presentaba antecedente de sangrado varicoso (profilaxis secundaria) y el 6.7% (2) se encontraba en programa de ligadura endoscópica para profilaxis primaria. Veintisiete de los 30 pacientes recibía tratamiento con beta-bloqueantes (90.0%). Los tres enfermos restantes no estaban beta-bloqueados, dos por intolerancia y otro por mala adherencia al tratamiento. El mantenimiento de la terapia β -bloqueante en nuestra cohorte, condicionó que el gradiente hepático basal de nuestros pacientes fuera discretamente inferior al descrito en otros estudios^{70,92,93,94,95,96} con una mediana de 16.5 mm Hg (P25: 14, P75: 20).

Con respecto a la función hepática, la distribución en nuestra serie fue: 20 estadio A (69%), 8 estadio B (27.6%) y 1 estadio C (3.4%) de Child Pugh, con un MELD de 9 (mediana; P25: 8, P75: 11). En un paciente no fue posible realizar ambas determinaciones por estar anticoagulado con acenocumarol.

2 · VALORACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL: CORRELACION ENTRE GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA Y TÉCNICAS NO INVASIVAS

Considerando el gradiente venoso hepático como “patrón oro” para la valoración de la hipertensión portal y al relacionarlo con la rigidez hepática determinada por las técnicas no invasivas, se objetivó, de igual forma para la elastometría bidimensional 2D-SWE y para la elastografía de transición, una correlación positiva moderada y estadísticamente significativa con el gradiente (0,569 y 0,569 respectivamente; $p=0.001$). Dados los mencionados coeficientes de correlación “moderada”, y en concordancia con lo publicado en otras series⁴ (coeficientes de correlación: 0.59–0.70), estos métodos no se utilizan para determinar de forma fiable un valor exacto de GPVH. No obstante, las áreas bajo la curva (ABC) obtenidas con la elastometría bidimensional (0,894) y con la elastografía de transición (0,835) para el dintel de GPVH >12 mm Hg, nos permiten, como constatan otros trabajos recientes^{84,97,98}, una discriminación precisa entre pacientes con y sin hipertensión portal con riesgo de sangrado varicoso.

Entre las dos técnicas no invasivas determinantes de la rigidez hepática (2D-SWE y ET), se observó, como cabía esperar, una correlación positiva, lineal, alta y estadísticamente significativa (0,782, $p<0.001$). Estos datos son superponibles con los referidos en la literatura y sólo discretamente inferiores a los objetivados en los artículos de Procopet¹⁸ (0.81) y Maruyama⁹⁹ (0.88).

3 · CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y DE RIGIDEZ HEPÁTICA SECUNDARIOS A LA LIGADURA ENDOSCÓPICA CON BANDAS ELÁSTICAS

3.1 · CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y DE RIGIDEZ HEPÁTICA TRAS LA LIGADURA ENDOSCÓPICA, TOTAL DE LA MUESTRA.

Hace más de 20 años, Sato demostró mediante ecografía Doppler¹⁰⁰, en una cohorte de 16 pacientes, los cambios hemodinámicos espláncnicos (aumento transitorio del flujo portal) y sistémicos (escasa variación del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica), acontecidos tras la ligadura endoscópica de varices esofágicas (determinación basal, a las 72 h de la LEB inicial y 7 días después de la erradicación completa).

Desde entonces y hasta la actualidad, son escasos los estudios posteriores publicados que constaten, mediante manometría hepática, la variación de presión portal en relación a la terapia endoscópica y sólo uno de ellos⁶⁷ hace referencia a los cambios inmediatos-precoces tras la ligadura.

Pereira- Lima¹⁰¹ estudió en una serie de 22 pacientes, el impacto que tenía la erradicación completa de las varices esofágicas mediante ligadura sobre el GPVH, sin objetivar diferencias significativas entre antes y después de la erradicación completa.

Li y cols.¹⁰² exploraron, en modelos porcinos in vitro, la relación entre el gradiente basal y la tasa de erradicación completa mediante la ligadura endoscópica, confirmando una relación inversa entre ambos parámetros.

Nuestro trabajo tiene como objetivo valorar los cambios tempranos en la presión portal tras el procedimiento de ligadura con bandas elásticas¹⁰³. Para ello, todos los pacientes de nuestra cohorte fueron sometidos a una determinación del gradiente de presión venosa hepática basal (GPVH PRE), con una mediana de 16.5 mm Hg (P25: 14, P75: 20) y a otra medida, 24 horas después de la ligadura (GPVH POST), cuya mediana fue de 19.5 mm Hg (P25: 17, P75: 21). La mediana de la diferencia GPVH POST-GPVH PRE fue +2 mm Hg ($p<0.001$), que traduce el cambio absoluto de presión tras la ligadura. Este aumento es todavía más evidente si consideramos el cambio porcentual de gradiente post-pre (mediana 14.6%) que indica que en el 50% de los pacientes el GPVH POST ha aumentado al menos 14,6% con respecto al basal (PRE) y en el 50% restante, el cambio ha sido inferior al 14,6%.

Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos en el trabajo de Avgerinos y cols⁶⁷, que compararon los efectos tempranos detectados sobre el gradiente tras la aplicación de tratamiento endoscópico en el sangrado agudo por varices. Con este fin, incluyeron 25 pacientes tratados con ligadura y 25 con escleroterapia, y demostraron, tras el procedimiento, un incremento de GPVH que se mantuvo significativamente superior a valores pre-ligadura durante 24 horas. En ese trabajo también se objetivó una reducción progresiva a valores pretratamiento en las siguientes 48h, 72 h, 96 h y 120 h postligadura. Sin embargo, los tratados con escleroterapia presentaban un mayor aumento de presión y sostenido a lo largo del tiempo (>120 h), circunstancia a la que atribuyeron un mayor riesgo de resangrado frente al grupo de la ligadura.

Tal y como se muestra en la tabla adjunta (**Tabla 41**), nuestro estudio presenta también algunas diferencias con respecto al de Avgerinos. La primera se relaciona con la función hepática de los pacientes incluidos en ambos estudios, representada por el estadio de Child. En la serie de Avgerinos, dado que los pacientes habían ingresado por un episodio hemorrágico agudo presentaban un marcado deterioro de función hepática reflejada en el Child, frente a nuestros pacientes “estables”, sin descompensación aguda. También la cifra de gradiente basal difiere en ambos trabajos (18,1 vs 16,3 mm Hg), siendo menor en nuestros enfermos al estar el 90% sometidos a tratamiento β -bloqueante. Respecto al número de ligaduras por sesión, el menor número en nuestros pacientes se explicaría por la naturaleza programada del procedimiento y el hecho de que mas del 90% de ellos habían sido sometidos a ligaduras previas con una mediana de 3 sesiones (P25: 1, P75: 6).

Tabla 41. Comparativa series Avgerinos⁶⁷ y Gonzalo¹⁰³.

	Avgerinos y cols.	Gonzalo y cols.
N	25	30
Edad (años; media \pm DS)	51,7 \pm 11,7	58,8 \pm 9,8
Child (%A, %B, %C)	(6) 24%A, (8) 32% B, (11) 44%C	(20) 69%A, (8) 27,6% B, (1) 3,4%C
Gastroscopia		
VE pequeñas; n (%)	3 (12%)	5 (16,7%)
VE grandes; n (%)	22 (88%)	25 (83,3%)
GPVH pre [mm Hg; media \pm DS]	18,1 \pm 4,5	16,3 \pm 4,4
GPVH post [mm Hg; media \pm DS]	19,4 \pm 4,8	18,7 \pm 3,8
Nº bandas LVE [n; media \pm DS]	4,1 \pm 1,5	2,6 \pm 0,9
Finalidad	Tratamiento HDA	Profilaxis HDA

Ningún estudio hasta la actualidad, recoge los cambios en la rigidez hepática determinados por elastometría bidimensional (2D-SWE) y elastografía de transición (ET), tras el procedimiento de ligadura endoscópica. En nuestro trabajo, los valores netos de rigidez hepática determinados por las dos técnicas (2D-SWE y ET) presentaron diferencias significativas entre antes y después del procedimiento endoscópico. La mediana de las diferencias de los valores netos de rigidez hepática era de +2,40 y +0,80, para 2D-SWE ($p=0,003$) y ET ($p=0,025$) respectivamente.

Los cambios porcentuales de las distintas variables, es decir, las diferencias “post-pre” relativas al valor “pre” y expresadas en porcentaje, ofrecen una idea real de la magnitud del cambio tras la ligadura, independientemente del rango y las unidades que tengan dichas variables. Así, las medianas del cambio porcentual de gradiente y de los cambios porcentuales de rigidez hepática determinadas por elastometría bidimensional y por elastografía de transición fueron 14,6%, 11,8% y 2,5%, respectivamente, sin observarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,254$) entre las diferentes técnicas, en probable relación con el tamaño muestral.

Una posible teoría para explicar estas diferencias no significativas entre las técnicas, es el hecho de que la manometría hepática pueda ser el método más sensible para detectar los cambios hemodinámicos precoces en la presión portal tras la ligadura, dado su carácter “intravascular”. Al considerar las técnicas no invasivas, es probable que la elastometría 2D-SWE pueda detectar cambios de flujo con mayor sensibilidad que la elastografía de transición y ésta última sea la que mas tarda en modificarse, al valorar fundamentalmente, cambios en la rigidez-fibrosis.

3.2 · CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y DE RIGIDEZ HEPÁTICA TRAS LA LIGADURA ENDOSCÓPICA, SEGÚN NIVELES BASALES DE GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA.

El nuestro, es también el único trabajo que analiza las variaciones del gradiente tras la ligadura, en función de su cifra basal (GPVH PRE). En nuestra serie, el 86.7% de los enfermos tenían un gradiente basal >12 mm Hg, el 56.7% >16 mm Hg y el 30% >20 mm Hg.

Nuestros datos demuestran, con diferencias significativas, que el incremento porcentual de gradiente condicionado por la LEB es tanto mayor, a menor GPVH PRE. Así, en pacientes con valores menores de gradiente basal, el incremento de presión objetivado tras la ligadura era proporcionalmente mayor, siendo menos marcado en los que presentaban un GPVH PRE más elevado (>20 mm Hg, grupo en el que se observó incluso un descenso de GPVH POST frente a la determinación basal). Este descenso podría estar condicionado por variaciones inter-intraobservador en la manometría hepática, más susceptibles de acontecer en hígados con marcada fibrosis y distorsión arquitectural con shunts venosos intrahepáticos y arterioli-zación de su vasculatura¹⁰⁴. Lo y cols⁹⁰. observaron, mediante punción directa de la porta, un aumento de presión portal en el 68% de los 25 pacientes erradicados con ligadura endoscópica (media de 4,4 sesiones/paciente) frente al 32% de pacientes que presentó una disminución tras la erradicación varicosa mediante esta técnica. El descenso objetivado, se atribuyó “posiblemente”, a la existencia de otras colaterales además de las venas esofágicas que permitieran “desaguar” el exceso de presión, circunstancia no valorada en nuestros pacientes.

Por otra parte, se consideran pacientes respondedores a beta-bloqueantes^{1,12,43,57} aquellos que consiguen un descenso de gradiente por debajo de 12 mm Hg (respuesta total) o aquellos que consiguen disminuir su GPVH más de 20% con respecto a su basal en profilaxis secundaria o más de un 10% en profilaxis primaria (respuesta parcial). En base a esta circunstancia, podría inferirse que una elevación de gradiente por encima del 20%, aumentaría, al menos teóricamente, las probabilidades de sangrado. En nuestra serie, el 36.7% de los pacientes presentó un incremento de gradiente igual o superior al 20% tras la ligadura, objetivándose prácticamente nulo en los pacientes con GPVH PRE >20 mm Hg frente al 52,4% con incremento superior al 20% que se evidenció en los pacientes con GPVH PRE ≤ 20 mm Hg ($p=0.011$). Una posible teoría capaz de explicar este hallazgo es que, cuando se objetiva un gradiente basal superior a 20 mm Hg, el sistema portal “no es capaz de tolerar” mayores incrementos, al estar prácticamente al límite de su capacidad presiva.

4 · ASPECTO ENDOSCÓPICO DE VARICES ESOFÁGICAS: RELACIÓN CON GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA Y CON TÉCNICAS NO INVASIVAS

4.1 · TAMAÑO DE VARICES ESOFÁGICAS: RELACIÓN CON GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA Y TÉCNICAS NO INVASIVAS.

Respecto a los hallazgos endoscópicos y su relación con el GPVH PRE, a pesar de la limitación que podrían suponer las secuelas post-ligaduras por inducir fibrosis y distorsionar el aspecto endoscópico de las varices, minimizando su aspecto, nuestro trabajo demostró diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con gradiente ≤ 12 y >12 mm Hg en función del tamaño de las varices. Así, el 96% de los pacientes con varices grandes presentaba un gradiente >12 mm Hg frente al 40% objetivado en aquellos con varices pequeñas ($p=0.009$). En esta misma línea, a pesar de la alteración endoscópica propia de un “esófago tratado”, con una mediana de 3 sesiones de ligadura previas por paciente (P25:1 - P75:6) y con comportamiento similar al conocido en las varices no tratadas, la mediana del gradiente PRE resultó significativamente superior en los pacientes con varices grandes frente a aquellos con varices de menor tamaño (17.0 vs 9.0 mm Hg, respectivamente; $p=0.019$). Estos resultados coinciden con los referidos en otras series publicadas, si bien éstas no especifican antecedentes de tratamiento endoscópico previo al gradiente. Kim y cols.¹⁰⁵ objetivaron, en un estudio retrospectivo de 535 cirróticos, que la cifra de GPVH era significativamente superior en los pacientes con varices grandes que en aquellos con varices pequeñas (19.23 ± 6.78 mm Hg vs 13.87 ± 6.29 mm Hg, $p<0.001$). Wadhawan¹⁰⁶ también observó, en una serie prospectiva de 176 pacientes con cirrosis hepática de etiología diversa, que la media de gradiente el grupo de varices grandes (19.2 ± 6.6 mm Hg) era mayor que la obtenida en el grupo con varices de menor tamaño (14.6 ± 5.9 mm Hg), ($p<0.01$). Lee y cols.¹⁰⁷ demostraron en su estudio, un coeficiente de correlación fuerte entre el gradiente de presión venosa hepática y el tamaño de las varices esofágicas ($r = 0.081$, $p = 0.002$). En otros trabajos como el de Al Mathab¹⁰⁸ y el de Ramanathan y cols.¹⁰⁹, la diferencia entre el GPVH y el tamaño de las varices fue estadísticamente insignificante, hecho que se atribuyó a un error tipo II.

Las cifras absolutas de gradiente de presión venosa hepática de nuestro estudio se objetivaron inferiores respecto a las series mencionadas (17,0 vs 9,0 mm Hg, para varices grandes y pequeñas respectivamente; $p=0,019$), por estar el 90% de nuestros enfermos sometidos a tratamiento beta-bloqueante.

Al considerar la relación entre las técnicas no invasivas (elastografía de transición y elastometría 2D-SWE) y el tamaño de las varices, nuestro estudio no obtuvo diferencias estadísticamente significativas al determinar la rigidez hepática en pacientes con varices pequeñas y grandes ($p=0,34$, $p=0,46$ para ambos métodos, respectivamente). No obstante, la incuestionable utilidad de estas técnicas se expone detalladamente en una reciente y amplia revisión de Paternostro¹¹⁰ donde perfila su área idónea de actuación. Su artículo hace referencia a gran cantidad de trabajos^{111,112} sobre el rendimiento diagnóstico de los métodos no invasivos para evaluar la presencia de varices esofágicas (VE) o varices con necesidad de tratar (VNT)-varices grandes o pequeñas con puntos rojos o C de Child-, principalmente con la elastografía de transición (ET). La elastometría 2D-SWE representa una herramienta prometedora para la detección de VE / VNT¹¹³, pero se requieren más estudios clínicos y evaluación de puntos de corte específicos. Actualmente, la elastografía de transición se incluye ya en diferentes guías de práctica clínica, como en el Consenso de Baveno VI¹², que recomienda utilizar el algoritmo combinado ET-hepática <20 kPa y plaquetas $>150.000/\text{mCL}$ para descartar VNT.

4.2 · SIGNOS DE RIESGO DE SANGRADO (PUNTOS ROJOS): RELACIÓN CON GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA Y TÉCNICAS NO INVASIVAS.

La presencia de signos de riesgo de sangrado en las varices esofágicas, traducen áreas de debilidad en su pared, aparecen directamente relacionados con el tamaño de las mismas¹¹⁴ y aumentan notoriamente la probabilidad de hemorragia, incluso en varices pequeñas, motivo por el cual se indica profilaxis primaria en este subgrupo de pacientes¹². En nuestra serie, las diferencias observadas según $\text{GPVH} \leq 12$ y >12 mm Hg, rozaron la significación estadística (25% vs 76,9% respectivamente, $p=0,069$), en probable relación con un escaso tamaño muestral. Tampoco la elastografía de transición logró objetivar diferencias significativas ($p=0,137$), que sí fueron evidentes mediante la elastometría 2D-SWE. La mediana de rigidez hepática valorada con esta técnica fue significativamente superior en los pacientes que presentaban puntos rojos frente al resto (23,3 vs 14,7 Kpa, respectivamente; $p=0,046$).

5 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL CON RIESGO DE SANGRADO.

Uno de los objetivos principales de nuestro estudio, consiste en determinar la capacidad de las pruebas “no invasivas” basadas en la elastografía, para la evaluación de la hipertensión portal con riesgo de sangrado. Si bien la elastografía de transición, comúnmente conocida como Fibroscan® es una técnica ya validada en valoración de la fibrosis hepática y de la hipertensión portal, la elastometría bidimensional 2D-SWE es un método menos extendido y todavía pendiente de validación.

La determinación de la rigidez del parénquima hepático mediante técnicas elastográficas presenta una buena correlación con su grado de fibrosis en los pacientes con hepatopatía crónica. En estos enfermos, la fibrosis es el principal componente del aumento de la resistencia vascular intra-hepática, por lo que su medición puede ser un marcador indirecto del grado de hipertensión portal. Los numerosos estudios que comparan el GPVH con diferentes técnicas elastográficas en pacientes con cirrosis, demuestran una correlación estrecha entre ambos métodos, directo e indirectos, hasta valores de GPVH de 10-12 mm Hg. Sin embargo, por encima de este umbral hemodinámico, según la literatura^{4,25}, la fuerza de la correlación entre los dos parámetros disminuye considerablemente. Esto puede ser debido a que cuando se desarrolla HPCS, su severidad depende también en gran parte, del aumento del flujo portal secundario a la vasodilatación esplácnica, de la circulación hiperdinámica y de la presencia de colaterales portosistémicas cuyos valores son difícilmente reflejados con técnicas que a priori solo valoran la fibrosis hepática.

Como enunciamos en el apartado 2 de la discusión, los coeficientes de correlación “moderados” recogidos en la bibliografía (0.59–0.70)⁴ y el nuestro propio ($r=0,569$; $p<0.001$) entre el gradiente venoso hepático y la rigidez hepática determinada por las técnicas no invasivas, son insuficientes para permitir que estos métodos sean empleados para determinar de forma fiable un valor exacto de GPVH. No obstante, las áreas bajo la curva (ABC) reflejadas en la literatura permiten una discriminación precisa entre pacientes con y sin HPCS. Un meta-análisis reciente¹¹⁵, que incluye 11 estudios al respecto, determinó un área bajo la curva (ABC) para la elastografía de transición de 0,90 para la discriminación de la HPCS (GPVH>10 mm Hg), con sensibilidad y especificidad por encima del 85% (sensibilidad: 87.5%; IC 95%: 75.8–93.9%; especificidad: 85.3%; IC 95%: 76.9–90.9%), y un coeficiente de correlación GPVH-ET de 0.783 (IC 95%: 0.737–0.823). Un umbral de corte de 13.6 kPa demostró una alta sensibilidad (más del 90%), mientras que un umbral de 21 kPa definió una alta especificidad (más del 90%) y puede usarse para confirmar la presencia de HPCS.

Por otra parte, son escasas las publicaciones^{25,84,97,98,99,116} que valoran la utilidad de las técnicas no invasivas para discriminar la HPCS con riesgo de sangrado varicoso (GPVH>12 mm Hg). En nuestro estudio, las ABC obtenidas con la elastometría bidimensional (0,894) y con la elastografía de transición (0,835) para este dintel de GPVH >12 mm Hg, nos permiten, como constatan algunos de los trabajos mencionados, una discriminación precisa entre pacientes con y sin hipertensión portal con riesgo de hemorragia varicosa (**Tabla 42**). En nuestra serie, el rendimiento diagnóstico de estas curvas mejora notablemente para este umbral, si combinamos la variable de la rigidez hepática con otras como la edad y el tamaño de las varices esofágicas, lográndose cifras de ABC de 0,96-0,98.

Tabla 42: Utilidad de las técnicas no invasivas para discriminar la HPCS con riesgo de sangrado varicoso: comparativa.

	Variable principal	Parámetros y métodos	N incluido	ABC	Punto corte óptimo	Observ
Kim 2011⁹⁷	HVE	ET HEP+ TM BAZO+ PLAQ (LSPS)	577 cirrosis VHB (150 VNT, 25 HVE)	0,929	LSPS>6,5	A. Multivariante: LSPS, tm varices y Child B/C
Merchante 2017⁹⁸	HVE	ET HEP	446 VIH-VHC (15 HVE)		<21 kPa (descarta)	VPN 100%
Takuma 2016⁸⁴	HVE	ET BAZO	446 (33 HVE)	0,857	>3,64 m/s	A. Multivariante: ET bajo, puntos rojos varices y MELD
Maruyama 2016⁹⁹	GPVH≥12 mm Hg	• ET • 2D -SWE HEP	135 (22 GPVH)	• 0,781 • 0,838	• 31,20 kPa • 17,15 kPa	
Jansen 2017¹¹⁶	GPVH>12 mm Hg	• 2D-SWE HEP • 2D-SWE BAZO	158(109 GPVH)	• 0,814 • 0,808	• >28,5 kPa (confirma) • >28,5 kPa (confirma)	
Abadía 2019²⁵	GPVH>12 mm Hg	• ET • 2D -SWE HEP	33	• 0,73 • 0,62	No explorados (deficientes ABC)	ABC (0.83 y 0.87, ET y 2D -SWE HEP) para detección de HPCS
Gonzalo 2020	GPVH>12 mm Hg	• 2D-SWE HEP • ET HEP • 2D-SWE HEP+ EDAD	30 (26 GPVH>12)	• 0,894 • 0,835 • 0,981	• <12,1 Kpa (descarta) • 17 Kpa • <12,1 Kpa (descarta), ≥19,6 (confirma), 50≥edad>50	A. Multivariante: tm varices
		• 2D-SWE HEP+ TM VARICES • ET HEP + EDAD		• 0,981 • 0,96	• <12,1 Kpa (descarta), ≥19,6 (confirma), v.grandes/pequeñas • <15,5 Kpa (descarta), ≥25(confirma), 50≥edad>50	

Nuestro estudio demuestra también que los métodos no invasivos reducen su eficacia diagnóstica a medida que se eleva la cifra de GPVH por encima de 12 mm Hg en los pacientes con hepatopatía crónica¹¹⁷. Así, las ABC obtenidas con la elastometría bidimensional 2D-SWE y con la elastografía de transición para el dintel de GPVH >16 mm Hg, fueron de 0,778 y 0,776, respectivamente, y para el umbral de 20 mm Hg de 0,751 y 0,777, respectivamente. En la actualidad, no hay estudios publicados que evalúen el rendimiento diagnóstico de estas técnicas para los niveles de GPVH superiores a 16 y a 20 mm Hg, cifras cuya importancia reside en que se relacionan con una evolución desfavorable durante el episodio agudo de sangrado. De este modo, un valor ≥ 16 mm Hg se asocia a una mayor probabilidad de resangrado y mortalidad y con una cifra ≥ 20 mm Hg, el paciente presenta mayor riesgo de fallo en el control de la hemorragia y mortalidad.

5.1 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH > 12 mm Hg.

Con la finalidad de poder discriminar de forma precisa los pacientes, que presentando una HPCS, tienen riesgo de sangrado varicoso (GPVH > 12 mm Hg), se analizaron las ABC de variables demográficas, parámetros clínico-analíticos, hallazgos endoscópicos y rigidez hepática valorada mediante técnicas no invasivas. Las referentes al 2D-SWE hepático, ET hepática, edad y varices grandes en la endoscopia, son las que muestran un mejor rendimiento diagnóstico y en concreto, es la elastometría bidimensional la que arroja mejor precisión diagnóstica (ABC 0,89). En nuestro estudio, un valor por encima de 19,6 kPa confirmó un GPVH >12 mm Hg y por tanto mayor riesgo de sangrado por varices, con una sensibilidad del 69%, especificidad 100%, valor predictivo positivo (VPP) del 100% y valor predictivo negativo (VPN) del 33%, y un valor inferior a 12,1 kPa descartó la presencia de GPVH >12 mm Hg con una sensibilidad del 96%, una especificidad del 75% un VPP del 96% y un VPN del 75%. Nuestros datos concuerdan con los presentados por Maruyama⁹⁹ y Jansen¹¹⁶, que publican áreas bajo la curva de 0,838 y 0,814, respectivamente y muestran mayor eficacia diagnóstica para GPVH >12 mm Hg que la serie de Abadía²⁵ (ABC 0,62), cuya mayor precisión la obtiene para predecir HPCS (ABC 0,87, con un punto de corte de 18,5 kPa).

Entre los puntos de $\geq 12,1$ kPa y <19,6 kPa, la elastometría 2D-SWE no fue capaz de clasificar correctamente a los pacientes con GPVH >12 mm Hg. Por ello, se exploraron las combinaciones de esta técnica con otros parámetros antropométricos, analíticos, endoscópicos que pudieran ayudar a discriminar a aquellos pacientes que se encontraban en el área gris existente entre el punto de corte de 12,1 kPa y 19,6 kPa. De todas ellas, las combinaciones de la elastometría bidimensional con la edad y con el tamaño de las varices, consiguen asociaciones sencillas que, si bien igualan su sensibilidad, mejoran la especificidad, los valores predictivos positivo y negativo y la potencia de prueba de la elastometría aislada. El modelo que combina la **elastometría 2D-SWE con la edad \leq ó > 50 años** resulta de **elección** porque ofrece una ABC de 0,981 (S=96%, E=100%, VPP=100%, VPN=80%), con una potencia de prueba del 97%. Si bien la precisión diagnóstica de esta “simple” asociación coincide exactamente con la obtenida de la combinación de la elastometría 2D-SWE con la presencia o no de varices grandes, su óptimo rendimiento y su facilidad de aplicación sin necesidad de emplear métodos invasivos como la endoscopia, la hace de elección con respecto a otras alternativas. La sencillez de nuestro algoritmo contrasta con otros mas complejos como el sugerido por Kim⁹⁷, respecto al que presenta resultados superponibles. En su estudio, cuya principal limitación es que no disponía de cifras de gradiente basal para correlacionar con el resultado de las técnicas no invasivas, siguió una cohorte de 577 pacientes cirróticos, de los cuales 155 presentaban VNT (varices con necesidad de tratamiento), durante 4 años, y analizó los factores relacionados con el riesgo de sangrado varicoso (25 pacientes). Su modelo proponía

combinar distintos parámetros para obtener el índice LSPS ($\text{LSPS} = \text{rigidez hepática ET (kPa)} \times \text{diámetro del bazo (cm)} / \text{cifra de plaquetas}$). Después, empleando el punto de corte de $\text{LSPS} > 6,5$, obtuvo una ABC de 0,929, para discernir entre pacientes con mayor riesgo de hemorragia varicosa ($\text{GPVH} > 12 \text{ mm Hg}$), lo que demuestra un rendimiento diagnóstico similar al nuestro, pero con un algoritmo mucho más difícil de aplicar en la práctica clínica diaria.

Nuestro estudio también evalúa la capacidad diagnóstica de la elastografía de transición (ET) para discriminar el grupo de pacientes con $\text{GPVH} > 12 \text{ mm Hg}$, resultando un área bajo la curva de 0,835. Un valor por encima de 25 kPa confirmó un $\text{GPVH} > 12 \text{ mm Hg}$ y por tanto mayor riesgo de sangrado por varices, con una sensibilidad del 64%, especificidad 100%, valor predictivo positivo (VPP) del 100% y valor predictivo negativo (VPN) del 30%, y un valor inferior a 15,5 kPa descartó la presencia de $\text{GPVH} > 12 \text{ mm Hg}$ con una sensibilidad del 92%, una especificidad del 50% un VPP del 92% y un VPN del 50%. Nuestro rendimiento diagnóstico (ABC 0,96) es superior a los presentados por Maruyama⁹⁹ y Abadia²⁵, que publican áreas bajo la curva de 0,781 y 0,73, respectivamente. Entre los puntos de $\geq 15,5 \text{ kPa}$ y $< 25 \text{ kPa}$, existía un “área gris” en la que la ET no es capaz de clasificar adecuadamente a los pacientes. Nuevamente, la combinación con la **edad (\leq ó > 50 años)** de la **elastometría de transición** permite mejorar nuestra capacidad diagnóstica. Esta asociación mantiene la misma sensibilidad (92%), pero mejora la especificidad (100%), los valores predictivos positivo (100%) y negativo (66%) y la potencia de prueba respecto a la elastografía aislada. Este último algoritmo resulta, por tanto, **de elección en aquellos centros donde no hay disponibilidad de elastometría bidimensional**, por su facilidad de aplicación, por su sencillez y por resultados prácticamente superponibles a los obtenidos con la mencionada alternativa no invasiva (2D-SWE).

5.2 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL CON $\text{GPVH} > 16 \text{ mm Hg}$.

Varios estudios coinciden en exponer que los métodos no invasivos reducen su eficacia diagnóstica a medida que la cifra de GPVH se eleva por encima de 12 mm Hg en los pacientes con HPCS^{25,117}. Basándose en esta premisa, no existen estudios publicados que evalúen el rendimiento diagnóstico de estas técnicas para los niveles de GPVH superiores a 16 mm Hg. En nuestra serie, las ABC obtenidas con la elastometría bidimensional 2D-SWE y con la elastografía de transición para el dintel de $\text{GPVH} > 16 \text{ mm Hg}$, fueron de 0,778 y 0,776, respectivamente. Dado que ambas técnicas presentan menor rendimiento diagnóstico para este dintel que para el de 12 mm Hg, y que las áreas bajo la curva obtenidas, son muy similares entre ambas, se exploraron sus combinaciones con otros parámetros (edad, plaquetas, albúmina, MELD, tamaño de varices, puntos rojos) para mejorar su precisión. De todas las exploradas, la mejor resultó ser la que combina **la elastografía de transición (ET) y la cifra de plaquetas \leq ó $> 75.000/\mu\text{L}$** . Con esta simple asociación se consigue optimizar el área bajo la curva hasta 0,861, obteniéndose valores de sensibilidad del 87%, especificidad 84%, valor predictivo positivo (VPP) del 87% y valor predictivo negativo (VPN) del 85%, con una potencia de prueba del 86%.

5.3 · ÁREAS BAJO LA CURVA (ABC) DE PARÁMETROS Y PRUEBAS NO INVASIVAS EN LA DETERMINACIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL CON $\text{GPVH} > 20 \text{ mm Hg}$.

Las áreas bajo la curva de la elastometría 2D-SWE y de la elastografía de transición (ET) obtenidas para la cifra de $\text{GPVH} > 20 \text{ mm Hg}$ fueron 0,751 y 0,777 respectivamente. Lógicamente, lo ideal en cualquier test, es encontrar puntos de corte con alta sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo, y de no ser posible, debemos plantear escoger

unos valores óptimos en detrimento de otros. A priori, nuestros objetivos ideales serían: 1. determinar mediante técnicas no invasivas al mayor número de pacientes que pudieran presentar un GPPH > 20 mm Hg, por ser ellos los que presentan peor pronóstico en el episodio agudo de sangrado (fallo en el control de la hemorragia y mortalidad)⁴ y podrían beneficiarse de la colocación de una DPPI precoz, y 2. descartar sólo a los que se tiene más seguridad de que no padecerán el evento. Atendiendo a estas circunstancias, se decidió buscar un test con elevada sensibilidad y alto valor predictivo negativo. No obstante, nuestra posición actual antes de colocar una DPPI precoz a un paciente en el que las técnicas no invasivas sugieran GPPH > 20 mm Hg (dado que es un procedimiento “invasivo” que puede conllevar efectos secundarios), es que debe confirmarse mediante una manometría hepática y en caso de que así sea, colocar una DPPI precoz como profilaxis del sangrado varicoso.

De todas las asociaciones entre técnicas no invasivas y parámetros clínico-analíticos para predecir el gradiente > 20 mm Hg, la combinación de la ET y puntuación MELD < ó ≥ 10 es la que más se ajusta la capacidad de predicción deseada de las técnicas elastográficas aisladas para este valor. Después, con el fin de dimensionar el beneficio clínico de esta combinación, valorando la probabilidad pre-test para diagnosticar pacientes con GPPH > 20 mm Hg, nuestro estudio objetivó que la RV+ es de 3,5 (por tanto, < 5), lo que traduce que el algoritmo resultante de nuestra “mejor asociación” tendría un escaso impacto en la práctica clínica.

Por las razones anteriormente expuestas, y en base a los resultados obtenidos, en la actualidad **no** consideramos aplicable ningún algoritmo para determinar el grupo de enfermos con GPPH > 20 mm Hg.

6 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Con la finalidad de identificar cuáles son los factores que se asocian significativamente a los distintos valores de gradiente (>12, >16 y > 20 mm Hg), se consideraron para análisis: la edad, el estadio funcional hepático (CHILD, MELD), la cifra de plaquetas y de albumina, el aspecto endoscópico de las varices y la rigidez hepática valorada mediante elastometría 2D-SWE PRE y elastografía de transición (ET). Los modelos multivariantes se realizaron por separado incluyendo una u otra técnica elastográfica. El reducido tamaño muestral de nuestra serie supone una limitación importante para este tipo de análisis que, por otro lado, no forma parte de los objetivos del estudio.

6.1 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPPH >12 mm Hg.

En el análisis univariante, las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa a obtener un GPPH ≤ ó >12 mmHg fueron la albúmina con una OR de 0,02 (0,0-0,9; p= 0,047) y el tamaño de las varices con una OR de 36,0 (2,5-527,1; p= 0,009). Al realizar el análisis multivariante por pasos hacia atrás, incluyendo aquellas variables con relevancia clínica o que mostraron un valor de p <0,1 en el univariante, se objetivó que sólo las varices grandes predicen significativamente un GPPH >12 mm Hg. Este predictor para el riesgo de sangrado varicoso también fue obtenido en el análisis multivariante de Kim⁹⁷, que además obtuvo otros, como el índice LSPS y el estadio funcional B/C de Child. Takuma⁸⁴ señaló como predictores de sangrado varicoso en su multivariante a la rigidez esplénica, la presencia de puntos rojos en las varices y la funcionalidad hepática determinada por la puntuación MELD. Nuestro estudio no consiguió demostrar significación estadística para ningún otro de los factores analizados en el multivariante. Es posible que, tanto el amplio intervalo de confianza

objetivado para las varices grandes como la carencia de resultados estadísticamente significativos en otras variables, sobre todo respecto a la rigidez y a la función hepática, pueda relacionarse con un escaso tamaño muestral.

6.2 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH >16 mm Hg.

Las variables independientes que se asociaron de forma estadísticamente significativa a obtener un GPVH >16 mm Hg en el análisis univariante, fueron la rigidez hepática (2D-SWE y ET) y el estadio funcional B-C de Child ($p < 0,05$). Para el análisis multivariante, se estudiaron dos modelos en función de la técnica empleada para determinar la rigidez hepática y con ambos, se mantuvo la significación estadística para las variables anteriormente mencionadas (función hepática y rigidez con cada una de las técnicas elastográficas). Así, en el Modelo 1, las variables con significación estadística fueron el estadio B-C de Child con una OR de 16,44 (1,37-197,88; $p = 0,027$) y la rigidez hepática determinada por elastometría 2D-SWE con una OR de 1,14 (1,00-1,30; $p = 0,048$). En el Modelo 2, las variables con significación estadística fueron el estadio B-C de Child con una OR de 18,90 (1,38-258,57; $p = 0,028$) y la rigidez hepática determinada por la elastografía de transición con una OR de 1,11 (1,01-1,22; $p = 0,031$).

Revisada la literatura, no existen otros trabajos publicados basados en análisis de regresión logística, capaces de determinar variables predictoras para GPVH >16 mm Hg.

6.3 · ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA HIPERTENSIÓN PORTAL CON GPVH >20 mm Hg.

Coincidiendo con las variables asociadas significativamente al gradiente >16 mm Hg, la función y la rigidez hepática, son las obtenidas del análisis multivariante asociadas al gradiente > 20 mm Hg. Para este valor superior de gradiente se consideraron nuevamente los dos modelos. En el Modelo 1 (2D-SWE), las variables que mantuvieron significación estadística fueron la puntuación MELD con una OR de 3,42 (1,12-10,44; $p = 0,031$) y la rigidez hepática determinada por esta técnica (2D-SWE) con una OR de 1,15 (1,02-1,30; $p = 0,025$). En el Modelo 2 (ET), las variables que mantuvieron significación estadística fueron la puntuación MELD con una OR de 2,65 (1,15-6,09; $p = 0,022$) y la rigidez hepática determinada por la elastografía de transición con una OR de 1,09 (1,01-1,18; $p = 0,020$).

Como en el apartado anterior, no existen publicados análisis de regresión logística para identificar variables predictoras de GPVH >20 mm Hg.

CONCLUSIONES

• VI •

- 1· La ligadura endoscópica de varices esofágo-gástricas condiciona un aumento de presión portal, al menos transitorio, determinado mediante gradiente de presión venosa hepática.

- 2· Mas de un tercio de los pacientes (36.7%) presentan un incremento de gradiente igual o superior al 20% tras la ligadura. El incremento de presión (absoluto y relativo), objetivado a las 24 horas del procedimiento, es tanto mayor, a menor gradiente basal.

- 3· El aumento de gradiente de presión venosa hepática tras la ligadura endoscópica, se traduce en cambios significativos en la rigidez hepática valorada mediante elastometría bidimensional (2D-SWE) y elastografía de transición (ET). Sin embargo, estas técnicas no detectan diferencias significativas en los cambios, según niveles de gradiente basal.

- 4· Los pacientes con varices grandes presentan una cifra de gradiente basal significativamente superior a la que presentan aquellos con varices pequeñas. Esta premisa se mantiene en los pacientes en protocolo de erradicación endoscópica, a pesar de la limitación que suponen las secuelas postligaduras por distorsionar el aspecto endoscópico de las varices.

- 5· No se objetivan diferencias significativas entre el tamaño de las varices y la rigidez hepática determinada por las técnicas no invasivas.

- 6· Existe una correlación positiva y moderada entre la elastometría bidimensional hepática y el gradiente de presión venosa hepática.

- 7· Existe una correlación positiva y moderada entre la elastografía de transición hepática y el gradiente de presión venosa hepática.

- 8· Existe una fuerte correlación positiva entre la elastografía de transición y la elastometría bidimensional hepáticas.

- 9· La elastometría bidimensional hepática es una técnica no invasiva útil en la determinación de hipertensión portal clínicamente significativa con riesgo de sangrado por varices esofágo-gástricas (GPVH >12 mm Hg).

- 10· La elastografía de transición hepática es una técnica no invasiva útil en la determinación de hipertensión portal clínicamente significativa con riesgo de sangrado por varices esofágo-gástricas (GPVH >12 mm Hg).

- 11 ·** La mejor rentabilidad diagnóstica para determinar la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa con riesgo de sangrado por varices esófago-gástricas (GPVH >12 mm Hg) se obtiene de las combinaciones de la elastometría bidimensional hepática junto con la edad o con el tamaño de las varices esofágicas.
-
- 12 ·** La mejor rentabilidad diagnóstica para determinar la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa con GPVH >16 mm Hg se obtiene de la combinación de la elastometría de transición junto con la cifra de plaquetas.

BIBLIOGRAFÍA

• VII •

1. Brunner, F., Berzigotti, A. & Bosch, J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver International* **37**, 104–115 (2017).
2. Quintero, Y. S. Hipertensión portal: su medida en la práctica clínica. *Rev. Colomb. Gastroenterol.* **22**, 24–28 (2007).
3. Yepes-Barreto, I., Rincón-Rodríguez, D., de la Vega Catalina-Rodríguez, M. *et al.* Aspectos técnicos de la hemodinámica hepática y la biopsia hepática transyugular. *Gastroenterol. Hepatol.* **34**, 116–123 (2011).
4. Berzigotti, A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J. Hepatol.* **67**, 399–411 (2017).
5. Magaz, M., Baiges, A. & Hernández-Gea, V. Precision medicine in variceal bleeding: Are we there yet? *J. Hepatol.* **72**, 774–784 (2020).
6. Bosch, J., Abraldes, J. G., Berzigotti, A. *et al.* The clinical use of HVPg measurements in chronic liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* **6**, 573–582 (2009).
7. Suk, K. T. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* **20**, 6–14 (2014).
8. Abraldes, J. G., Sarlieve, P. & Tandon, P. Measurement of portal pressure. *Clinics in Liver Disease* **18**, 779–792 (2014).
9. Albillos, A. & Garcia-Tsao, G. Classification of cirrhosis: The clinical use of HVPg measurements. *Dis. Markers* **31**, 121–128 (2011).
10. Ripoll, C., Groszmann, R., García-Tsao, G. *et al.* Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J. Hepatol.* **50**, 923–928 (2009).
11. Šilkauskaitė, V., Pranculis, A., Mitraitė, D. *et al.* Hepatic venous pressure gradient measurement in patients with liver cirrhosis: A correlation with disease severity and variceal bleeding. *Med.* **45**, 8 (2009).
12. de Franchis, R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J. Hepatol.* **63**, 743–752 (2015).
13. Procopet, B. & Berzigotti, A. Diagnosis of cirrhosis & portal hypertension: Imaging, non-invasive markers of fibrosis & liver biopsy. *Gastroenterol. Rep.* **5**, 79–89 (2017).
14. Dietrich, C. F., Bamber, J., Berzigotti, A. *et al.* EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall in der Medizin* **38**, e16–e47 (2017).
15. European Association for the Study of the Liver & Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EASL-ALEH: Pruebas no invasivas para la evaluación del pronóstico y severidad de la enfermedad hepática. *J. Hepatol.* **63**, 237–264 (2015).
16. Lemoine, M., Katsahian, S., Zioli, M. *et al.* Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **28**, 1102–1110 (2008).
17. Augustin, S., Pons, M., James, B. *et al.* Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* **66**, 1980–1988 (2017).
18. Procopet, B., Berzigotti, A., Abraldes, J.G. *et al.* Real-time shear-wave elastography: Applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *J. Hepatol.* **62**, 1068–1075 (2015).
19. Schwabl, P., Bota, S., Salzl, P. *et al.* New reliability criteria for transient elastography increase the number of accurate measurements for screening of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* **35**, 381–390 (2015).
20. Bureau, C., Metivier, S., Peron, J. M. *et al.* Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **27**, 1261–1268 (2008).
21. Castera, L., Pinzani, M. & Bosch, J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J. Hepatol.* **56**, 696–703 (2012).

22. Vizzutti, F., Arena, U., Romanelli, R. *et al.* Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* **45**, 1290–1297 (2007).
23. Nadebaum, D. P., Nicoll, A. J., Sood, S. *et al.* Variability of liver shear wave measurements using a new ultrasound elastographic technique. *J. Ultrasound Med.* **37**, 647–656 (2018).
24. Thiele, M., Madsen, B.S., Procopet, B. *et al.* Reliability Criteria for Liver Stiffness Measurements with Real-Time 2D Shear Wave Elastography in Different Clinical Scenarios of Chronic Liver Disease. *Ultraschall der Medizin* **38**, 648–654 (2017).
25. Abadía, M., Montes, M.L., Ponce, M.D *et al.* Management of betablocked patients after sustained virological response in hepatitis C cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* **25**, 2665–2674 (2019).
26. Poynard, T., Munteanu, M., Luckina, E. *et al.* Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: Applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *J. Hepatol.* **58**, 928–935 (2013).
27. Dwinata, M., Putera, D. D., Adda'i, M. F., *et al.* Carvedilol vs endoscopic variceal ligation for primary and secondary prevention of variceal bleeding: Systematic review and metaanalysis. *World J. Hepatol.* **11**, 464–476 (2019).
28. Kirnake, V., Arora, A., Gupta, V. *et al.* Hemodynamic Response to Carvedilol is Maintained for Long Periods and Leads to Better Clinical Outcome in Cirrhosis: A Prospective Study: Acute Hemodynamic Response to Carvedilol. *J. Clin. Exp. Hepatol.* **6**, 175–185 (2016).
29. Garcia-Tsao, G., Abraldes, J., Berzigotti, A. *et al.* Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* **46**, 922–938 (2007).
30. Li, T., LingHu, E.Q., Hu, M. *et al.* Carvedilol for portal hypertension in cirrhosis: Systematic review with meta-analysis. *BMJ Open* **6**, 1–10 (2016).
31. Malandris, K., Paschos, P., Katsoula, A. *et al.* Carvedilol for prevention of variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Gastroenterol.* **32**, 287–297 (2019).
32. Villanueva, C., Albillos, A., Genescà, J. *et al.* β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* **393**, 1597–1608 (2019).
33. Turco, L., Villanueva, C., La Mura, V. *et al.* Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **18**, 313–327.e6 (2020).
34. Bossen, L., Krag, A., Vilstrup, H. *et al.* Nonselective β -blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients. *Hepatology* **63**, 1968–1976 (2016).
35. Poza Cordón, J., Froilán Torres, C. & Burgos García, A. Endoscopic management of esophageal varices. *World J. Gastroenterol.* **4**, 312–322 (2012).
36. Hernández-Gea, V., Berbel, C., Baiges, A. *et al.* Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology* **69**, 282–293 (2019).
37. Fernández, J., Aracil, C., Solá, E. *et al.* Evaluación y tratamiento del paciente cirrótico crítico. *Gastroenterol. Hepatol.* **39**, 607–626 (2016).
38. Baiges, A., Hernández-Gea, V. & Bosch, J. Pharmacologic prevention of variceal bleeding and rebleeding. *Hepatol. Int.* **12**, 68–80 (2018).
39. Puente, A., Hernández-Gea, V., Graupera, I. *et al.* Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: An updated systematic review. *Liver International* **34**, 823–833 (2014).
40. Albillos, A., Zamora, J. & Martínez, J. Stratifying Risk in the Prevention of Recurrent Variceal Hemorrhage : Results of an Individual Patient Meta-Analysis. *Hepatology* **66**, 1219–1231 (2017).
41. Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., *et al.* Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J. Hepatol.* **26**, 312–324 (1997).

42. D'Amico, G., Pagliaro, L. & Bosch, J. Pharmacological treatment of portal hypertension. *Semin. Liver Dis.* **19**, 475–505 (1999).
43. Bosch, J., Abraldes, J.G., Albillos, A. *et al.* Portal hypertension: Recommendations for evaluation and treatment. Consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases (CIBERehd). *Gastroenterol. Hepatol.* **35**, 421–450 (2012).
44. Steib, C. J. & Gerbes, A. L. Secondary prophylaxis for variceal bleeding: carvedilol vs. propranolol. *Hepatol. Int.* **11**, 141–142 (2017).
45. Yang, J., Ge, K., Chen, L. *et al.* The efficacy comparison of carvedilol plus endoscopic variceal ligation and traditional, nonselective β -blockers plus endoscopic variceal ligation in cirrhosis patients for the prevention of variceal rebleeding. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1–10 (2019).
46. Gupta, V., Rawat, R., Saraya, S. *et al.* Carvedilol versus propranolol effect on hepatic venous pressure gradient at 1 month in patients with index variceal bleed: RCT. *Hepatol. Int.* **11**, 181–187 (2017).
47. de Franchis, R. & Primignani, M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin. Liver Dis.* **19**, 439–455 (1999).
48. Patidar, K., Sydnor, M. & Sanyal, A. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: TIPS. *Clin. Liver Dis.* **18**, 853–876 (2014).
49. Sauerbruch, T., Mengel, M. & Dollinger, M. Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small diameter stents vs hemodynamically controlled medical therapy. *Gastroenterology* **149**, 660–668 (2015).
50. Amorós Pina, A., Palazón, J. M., Zapater, P. *et al.* Estudio coste-efectividad sobre la medición del gradiente de presión venosa hepática en la profilaxis secundaria de la hemorragia digestiva varicosa. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **100**, 416–422 (2008).
51. Villanueva, C., Graupera, I., Aracil, C., *et al.* A Randomized Trial to Assess Whether Portal Pressure Guided Therapy to Prevent Variceal Rebleeding Improves Survival in Cirrhosis. American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology* **65**, (2017).
52. Merkel, C. & Montagnese, S. Should we routinely measure portal pressure in patients with cirrhosis, using hepatic venous pressure gradient (HVPG) as guidance for prophylaxis and treatment of bleeding and re-bleeding? Yes! *Eur. J. Intern. Med.* **22**, 1–4 (2011).
53. Galle, P. R., Dufour, J. F., Greten, T. F. *et al.* Guías de Práctica Clínica de EASL – EORTC : Tratamiento del carcinoma hepatocelular European Association for the Study of the Liver *, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Disclaimer : *J. Hepatol.* **56**, (2012).
54. Cholongitas, E., Papatheodoridis, G. V., Vangelis, M. *et al.* Systematic review: The model for end-stage liver disease - Should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment. Pharmacol. Ther.* **22**, 1079–1089 (2005).
55. Aiello, F. I., Bajo, M., Marti, F. *et al.* Model for End-stage Liver Disease (MELD) score and liver transplant: benefits and concerns. *AME Med. J.* **2**, 168–168 (2017).
56. Ruf, A. E., Kremers, W., Chavez, L. *et al.* Addition of Serum Sodium into the MELD Score Predicts Waiting List Mortality Better Than MELD Alone. *Liver Transplant.* **11**, 336–343 (2005).
57. Garcia-Tsao, G., Abraldes, J. G., Berzigotti, A. *et al.* AASLD Practice Guidelines: Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management. *Hepatology* **65**, 310–335 (2017).
58. Piecha, F., Paech, D., Sollors, J. *et al.* Rapid change of liver stiffness after variceal ligation and TIPS implantation. *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* **314**, G179–G187 (2018).
59. Colecchia, A., Marasco, G., Taddia, M. *et al.* Liver and spleen stiffness and other noninvasive methods to assess portal hypertension in cirrhotic patients: A review of the literature. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **27**, 992–1001 (2015).

60. Groszmann, R. J. & Wongcharatrawee, S. The Hepatic Venous Pressure Gradient: Anything Worth Doing Should Be Done Right. *Hepatology* **39**, 280–282 (2004).
61. de Franchis, R. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy 1990. *J. Hepatol.* **15**, 256–261 (1992).
62. Azam, Z., Hamid, W., Wasim, J. *et al.* Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: A randomized double blind dummy controlled trial. *J. Hepatol.* **56**, 819–824 (2012).
63. Lo, G. H., Perng, D., Chang, C. *et al.* Controlled trial of ligation plus vasoconstrictor versus proton pump inhibitor in the control of acute esophageal variceal bleeding. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **28**, 684–689 (2013).
64. Kumar, A., Jha, S. K., Mittal, V. V. *et al.* Addition of Somatostatin After Successful Endoscopic Variceal Ligation Does not Prevent Early Rebleeding in Comparison to Placebo: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Exp. Hepatol.* **5**, 204–212 (2015).
65. Lo, G.-H. Do We Need Vasoconstrictors Up to 5 Days After Successful Hemostasis by Ligation of Bleeding Varices? *Hepatology* **66**, 1009–1010 (2017).
66. Lo, G. H. The use of vasoconstrictors in acute variceal bleeding: How long is enough? *Clin. Endosc.* **52**, 36–39 (2019).
67. Avgerinos, A., Armonis, A., Stefanidis, G. *et al.* Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* **39**, 1623–1630 (2004).
68. Ready, J. B., Robertson, A. D., Goff, J. S. *et al.* Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure. *Gastroenterology* **100**, 1403–1410 (1991).
69. Cavit Ozdogan, O. Measurement of Hepatic Venous Pressure Gradient in Patients With Active Variceal Bleeding. *Hepatology* **41**, 406–407 (2005).
70. Moitinho, E., Planas, R., Bañares, R. *et al.* Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* **117**, 626–631 (1999).
71. Qi, X., Méndez-Sánchez, N., Mancuso, A. *et al.* Who should receive endoscopic variceal ligation after recovering from acute variceal bleeding? *Hepatology* **67**, 2057–2058 (2018).
72. Sauerbruch, T. Continuation of nonselective beta-blockers for patients with liver cirrhosis and hemodynamic nonresponse? *Hepatology* **66**, 1362–1363 (2017).
73. La Mura, V., Nicolini, A., Tosetti, G. *et al.* Cirrhosis and portal hypertension: The importance of risk stratification, the role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World J. Hepatol.* **7**, 688–695 (2015).
74. Addley, J., Tham, T. C. & Cash, W. J. Use of portal pressure studies in the management of variceal haemorrhage. *World J. Gastrointest. Endosc.* **4**, 281 (2012).
75. Bosch, J., Abraldes, J. G., Berzigotti, A. *et al.* The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **6**, 573–582 (2009).
76. Groszmann, R., Vorobioff, J. D. & Gao, H. Measurement of Portal Pressure: When, How, and Why to Do It. *Clin. Liver Dis.* **10**, 499–512 (2006).
77. Boyer, T. Changing Clinical Practice With Measurements of Portal Pressure. *Hepatology* **39**, 283–285 (2004).
78. Raines, D. L., Dupont, A. W. & Arguedas, M. R. Cost-effectiveness of hepatic venous pressure gradient measurements for prophylaxis of variceal re-bleeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **19**, 571–581 (2004).
79. Groszmann, R. J., Glickman, M., Blei, A. T. *et al.* Wedged and free hepatic venous pressure measures with a balloon catheter 1979. *Gastroenterology* **76**, 253–258 (1979).
80. Pomier-Layrargues, G. Hepatic venous pressure gradient measurement: is it mandatory in the management of portal hypertension? *J. Gastroenterol. Hepatol.* **19**, 158–161 (2004).
81. Krook, H. Estimation of portal venous pressure by occlusive hepatic vein catheterization. *Scand J Clin Lab Invest* **5**,

- 285–292 (1953).
82. Karagiannakis, D. S., Voulgaris, T., Siakavellas, S. I., *et al.* Evaluation of portal hypertension in the cirrhotic patient: hepatic vein pressure gradient and beyond. *Scand. J. Gastroenterol.* **53**, 1153–1164 (2018).
 83. Ma, X., Wang, L., Wu, H. *et al.* Spleen stiffness is superior to liver stiffness for predicting esophageal varices in chronic liver disease: A meta-analysis. *PLoS One* **11**, 1–15 (2016).
 84. Takuma, Y., Nouse, K., Morimoto, Y. *et al.* Prediction of oesophageal variceal bleeding by measuring spleen stiffness in patients with liver cirrhosis. *Gut* **65**, 354–355 (2016).
 85. Bolognesi, M., Di Pascoli, M. & Sacerdoti, D. Clinical role of non-invasive assessment of portal hypertension. *World J. Gastroenterol.* **23**, 1–10 (2017).
 86. Stefanescu, H., Allegretti, G., Salvatore, V. *et al.* Bidimensional shear wave ultrasound elastography with supersonic imaging to predict presence of oesophageal varices in cirrhosis. *Liver Int.* **37**, 1405 (2017).
 87. Hirooka, M., Ochi, H. & Koizumi, Y. Splenic Elasticity Measured with Real time Tissue Elastography Is a Marker of Portal Hypertension. *Radiology* **261**, 960–968 (2011).
 88. Cassinotto, C., Charrie, A., Mouries, A. *et al.* Liver and spleen elastography using supersonic shear imaging for the non-invasive diagnosis of cirrhosis severity and oesophageal varices. *Dig. Liver Dis.* **47**, 695–701 (2015).
 89. Elkrief, L., Rautou, P., Ronot, M. *et al.* Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology* **275**, 589–598 (2015).
 90. Lo, G. H., Liang, H., Lai, K. *et al.* The impact of endoscopic variceal ligation on the pressure of the portal venous system. *J. Hepatol.* **24**, 74–80 (1996).
 91. Pimpin, L., Cortez-Pinto, H., Negro, F. *et al.* Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol.* **69**, 718–735 (2018).
 92. Vinel, J. P., Cassigneul, J., Levade, M., *et al.* Assessment of short-term prognosis after variceal bleeding in patients with alcoholic cirrhosis by early measurement of portohepatic gradient. *Hepatology* **6**, 116–117 (1986).
 93. Vorobioff, J., Groszmann, R. J., Picabea, E. *et al.* Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: A 10-year prospective study. *Gastroenterology* **111**, 701–709 (1996).
 94. Bellis, L., Castellacci, R., Montagnese, F. *et al.* Hepatic venous pressure gradient determination in patients with hepatitis C virus-related and alcoholic cirrhosis. doi:10.1097/01.meg.0000085475.12407.87
 95. Thalheimer, U., Mela, M. & Patch, D. Targeting Portal Pressure Measurements- A Critical Reappraisal. *Hepatology* **39**, 286–290 (2004).
 96. Rincon, D., Lo Iacono, O., Ripoll, C. *et al.* Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **25**, 841–848 (2007).
 97. Kim, B. K., Kim, D., Han, K., *et al.* Risk assessment of esophageal variceal bleeding in B-viral liver cirrhosis by a liver stiffness measurement-based model. *Am. J. Gastroenterol.* **106**, 1654–1662 (2011).
 98. Merchante, N., Rivero-Juárez, A., Téllez, F. *et al.* Liver stiffness predicts variceal bleeding in HIV/HCVcoinfected patients with compensated cirrhosis. *Aids* **31**, 493–500 (2017).
 99. Maruyama, H., Kobayashi, K., Kiyono, S. *et al.* Two dimensional shear wave elastography with propagation-based reliability assessment for grading hepatic fibrosis and portal hypertension. *J. HepatoBiliary Pancreat. Sci.* **23**, 595–602 (2016).
 100. Sato, M. Effects of endoscopic variceal ligation on systemic and splanchnic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Kurume Med. J.* **44**, 191–199 (1997).
 101. Pereira-Lima, J., Zanette, M. & Lopes, C. The influence of endoscopic variceal ligation on the portal pressure gradient in cirrhotics. *Hepatogastroenterology* **50**, 102–106 (2003).
 102. Li, Z. Q., LingHu, E.Q., Hu, M. *et al.* Esophageal variceal pressure influence on the effect of ligation. *World J. Gastroenterol.* **21**, 3888–3892 (2015).

103. Gonzalo, N., Suarez, J.M., Hernández, T. *et al.* Hemodynamic changes after endoscopic variceal ligation: A cohort study. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **112**, 456–461 (2020).
104. Keiding, S. & Vilstrup, H. Intrahepatic heterogeneity of hepatic venous pressure gradient in human cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* **37**, 960–964 (2002).
105. Kim, J. N., Sohn, K.M., Kim, M.Y. *et al.* Relationship between the hepatic venous pressure gradient and first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis: a multicenter retrospective study in Korea. *Clin. Mol. Hepatol.* **18**, 391–396 (2012).
106. Wadhawam, M., Dubey, S., Sharma, B. *et al.* Hepatic Venous Pressure Gradient in cirrhosis: Correlation with the size of varices, bleeding, ascites and Child's status. *Dig Dis Sci* **51**, 2264–2269 (2006).
107. Lee, E. J., Kim, Y., Goo, D. *et al.* Comparison of hepatic venous pressure gradient and endoscopic grading of esophageal varices. *World J. Gastroenterol.* **22**, 3212–3219 (2016).
108. Al Mahtab, M., Moben, A., Alam, M. *et al.* Hepatic Venous Pressure Gradient Measurement in Bangladeshi Cirrhotic Patients: A Correlation with Child's Status, Variceal Size, and Bleeding. *Euroasian J. Hepato-Gastroenterology* **7**, 142–145 (2017).
109. Ramanathan, S., Khandelwal, N., Kalra, N. *et al.* Correlation of HVPG level with CTP score, MELD Score, ascites, size of varices, and etiology in cirrhotic patients. *Saudi J. Gastroenterol.* **22**, 109–115 (2016).
110. Paternostro, R., Reiberger, T. & Bucsics, T. Elastography-based screening for esophageal varices in patients with advanced chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.* **25**, 308–329 (2019).
111. Abbrades, J. G., Bureau, C., Stefanescu, H. *et al.* Noninvasive Tools and Risk of Clinically Significant Portal Hypertension and Varices in Compensated Cirrhosis: The 'Anticipate' Study. *Hepatology* **64**, 2173–2184 (2016).
112. Cheng, F., Cao, H., Liu, J. *et al.* Meta-analysis of the accuracy of transient elastography in measuring liver stiffness to diagnose esophageal varices in cirrhosis. *Med. (United States)* **97**, (2018).
113. Moctezuma-Velazquez, C., Saffioti, F., Tasayco-Huaman, S. *et al.* Non-Invasive Prediction of High-Risk Varices in Patients with Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* **114**, 446–452 (2019).
114. Maruyama, H., Kobayashi, K., Kiyono, S. *et al.* Incidence and hemodynamic feature of risky esophageal varices with lower hepatic venous pressure gradient. *Int. J. Med. Sci.* **16**, 1614–1620 (2019).
115. You, M. W., Kim, K., Pyo, J. *et al.* A Meta-analysis for the Diagnostic Performance of Transient Elastography for Clinically Significant Portal Hypertension. *Ultrasound Med. Biol.* **43**, 59–68 (2017).
116. Jansen, C., Bogs, C., Verlinden, W. *et al.* Shear-wave elastography of the liver and spleen identifies clinically significant portal hypertension: A prospective multicentre study. *Liver Int.* **37**, 396–405 (2017).
117. Mandorfer, M., Reiberger, T. & Peck-Radosavljevic, M. Monitoring the Evolution of Portal Hypertension After Sustained Virologic Response. *Gastroenterology* **154**, 1550–1551 (2018).

ABREVIATURAS

• VIII •

GPVH: gradiente de presión venosa hepática

mm Hg: milímetros de mercurio

LEB: ligadura endoscópica con bandas

HVE: hemorragia por varices esofágicas

VE: varices esofágicas

VEG: varices esófago-gástricas

HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa

ET: elastografía de transición

2D-SWE: elastometría bidimensional shear wave

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC: carcinoma hepatocelular

β- bloqueantes: beta-bloqueantes

BBNCS: beta-bloqueantes no cardiosselectivos

HTP: hipertensión portal

Curva ROC: curva “receiver operating characteristic”

ABC- AUROC: área bajo la curva

L.inferior: límite inferior

L.superior: límite superior

S: sensibilidad

E: especificidad

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

PP: potencia de prueba

MELD: model for end-stage liver disease

PSE: presión suprahepática enclavada

PSL: presión suprahepática libre

PVCI: presión vena cava inferior

PAD: presión aurícula derecha

GPC: gradiente porto-cava

ECG: electrocardiograma

TA: tensión arterial

INR: international normalized ratio

HDA: hemorragia digestiva alta

DPPI: derivación portosistémica percutánea intrahepática

IQR: rango intercuartílico

ROI: región de interés circular

GC: gasto cardiaco

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

SNS: sistema nervioso simpático

ADH: hormona antidiurética

GASA: gradiente albúmina suero- ascitis

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

LA: líquido ascítico

BGN: bacilos gram negativos

EH: encefalopatía hepática

IR: insuficiencia renal

SHR: síndrome hepatorenal

FG: filtrado glomerular

AKI: acute kidney injury

NTA: necrosis tubular aguda

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

TACE: quimioembolización transarterial

SHP: síndrome hepatopulmonar

HPP: hipertensión portopulmonar

GGT: gamma glutamil transferasa

ALT: alanina aminotransferasa

AST: aspartato aminotransferasa

p25-p75: percentil 25-percentil75

DS: desviación estándar

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

p: significación estadística

Mín: mínimo

Máx: máximo

RV+/-: razón de verosimilitud positiva/negativa

Coef. Corr: coeficiente de correlación

OR: odds ratio

Δ: variación, delta

VNT: varices con necesidad de tratar

APÉNDICE

• IX •

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1. Fisiopatología de la hipertensión portal.	24
Figura 2. Sinusoide hepático. Espacio de Disse.	25
Figura 3. Medición de la presión portal en el hígado cirrótico.	27
Figura 4. Determinación de valores de presión, según tipo de hipertensión portal.	28
Figura 5. Estadios de la enfermedad hepática crónica avanzada y riesgo de hemorragia digestiva varicosa, según gradiente.	30
Figura 6. Imágenes endoscópicas de varices esofágicas: varices pequeñas (6a), varices grandes con puntos rojos (6b), varices grandes con puntos rojos y “variz sobre variz” (6c), varices grandes con telangiectasias (6d).	31
Figura 7. Elastometría de transición.	33
Figura 8. Elastografía bidimensional 2D-SWE.	35
Figura 9. Sistema de ligadura endoscópica mediante bandas elásticas.	41
Figura 10. Criterios diagnósticos de hemorragia por varices esofágicas: hemorragia activa (10a), signos de hemostasia reciente sobre una variz -elevación “en pezón”- (10b) y, sangre en la cavidad gástrica y varices esofágicas sin otras lesiones potencialmente sangrantes (10c).	42
Figura 11. Hemorragia por varices esofágicas. Ligadura endoscópica con bandas elásticas.	43
Figura 12. Hemorragia por varices gástricas. Tratamiento mediante inyección de cianocrilato: pre-tratamiento (12a), post-tratamiento (12b), revisión a las 72 h (12c).	43
Figura 13. Manejo de la hemorragia aguda por varices esofágicas.	45
Figura 14. Ligadura con bandas elásticas: colocación (14 a), revisión tras 24 h (14 b), escaras post-LEB tras 72 h (14 c).	46
Figura 15. Sistema de estadiaje BCLC actualizado y estrategia de tratamiento, 2011.	52
Figura 16. Procedimiento del estudio.	67
Figura 17. Etiología de la hepatopatía crónica en la población a estudio.	76
Figura 18. Aspecto endoscópico de las varices esofágicas.	77
Figura 19. Correlación entre GPVH (mm Hg) y 2D-SWE hepática (kPa).	78

Figura 20. Correlación entre GPVH (mm Hg) y ET hepática (kPa).	78
Figura 21. Correlación entre 2D-SWE (kPa) y ET hepática (kPa).	78
Figura 22. Rango, P25-P75 y mediana de los cambios porcentuales de gradiente, de 2D-SWE y de ET.	80
Figura 23. Ascenso de gradiente >20% post-LEB, según gradiente.	82
Figura 24. Relación tamaño varices esofágicas – GPVH \leq y >12 mm Hg.	82
Figura 25. Relación puntos rojos – GPVH \leq y >12 mm Hg.	83
Figura 26: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de la elastometría 2D-SWE para determinación de GPVH >12 mm Hg.	85
Figura 27: Algoritmo diagnóstico que combina la elastometría 2D-SWE con la edad.	86
Figura 28: Algoritmo diagnóstico que combina la elastometría 2D-SWE con el tamaño de las varices esofágicas.	87
Figura 29: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de la elastografía de transición ET para determinación de GPVH >12 mm Hg.	89
Figura 30: Algoritmo diagnóstico que combina elastografía de transición con edad para GPVH > 12 mm Hg.	90
Figura 31: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de la elastometría 2D-SWE para determinación de GPVH >16 mm Hg.	92
Figura 32: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de la elastografía de transición ET para determinación de GPVH >16 mm Hg.	93
Figura 33: Algoritmo diagnóstico que combina elastografía de transición con plaquetas para GPVH > 16 mm Hg.	94
Figura 34: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de la elastometría 2D-SWE para determinación de GPVH >20 mm Hg.	96
Figura 35: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de la elastografía de transición ET para determinación de GPVH >20 mm Hg.	97
Figura 36. Representación gráfica del análisis univariante para GPVH >12 mm Hg.	104
Figura 37. Representación gráfica de los análisis multivariantes para GPVH >12 mm Hg (Modelo 1: 2D-SWE; Modelo 2: ET).	105
Figura 38. Representación gráfica del análisis univariante para GPVH >16 mm Hg.	106
Figura 39. Representación gráfica de los análisis multivariantes para GPVH >16 mm Hg (Modelo 1: 2D-SWE; Modelo 2: ET).	107

Figura 40. Representación gráfica del análisis univariante para GPVH>20 mm Hg.	108
--	-----

Figura 41. Representación gráfica de los análisis multivariantes para GPVH>20 mm Hg (Modelo 1: 2D-SWE; Modelo 2: ET).	109
---	-----

TABLAS

Tabla 1. Estratificación del riesgo de descompensación, según cifras de GPVH. Objetivos del tratamiento en la reducción de las cifras de GPVH en función del estadio.	31
---	----

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los métodos disponibles para la evaluación de la hipertensión portal.	37
--	----

Tabla 3. Profilaxis de la hemorragia por varices: opciones terapéuticas.	40
--	----

Tabla 4. Clasificación de la insuficiencia renal según los criterios AKI adaptados a pacientes con cirrosis hepática.	50
---	----

Tabla 5. Clasificación de Child-Pugh. Tasas de supervivencia al año y a los 2 años.	54
---	----

Tabla 6. Clasificación de MELD. Mortalidad a los 3 meses.	55
---	----

Tabla 7. Diagrama de flujo: población incluida y excluida en el estudio. Características demográficas y profilaxis de la HVE de la muestra.	75
---	----

Tabla 8. Características de la hepatopatía crónica y de las varices esofágicas.	76
---	----

Tabla 9. Parámetros analíticos de función hepática y cifra de plaquetas.	77
--	----

Tabla 10. Correlación entre gradiente de presión venosa hepática y parámetros no invasivos. Correlación entre elastografía 2D-SWE y elastometría de transición.	77
---	----

Tabla 11. Valores de gradiente y rigidez hepática (2D-SWE y ET), pre y post-procedimiento.	79
--	----

Tabla 12. Diferencias de valores netos de gradiente y rigidez hepática (2D-SWE y ET), pre y post-procedimiento.	80
---	----

Tabla 13. Cambios porcentuales de gradiente y de rigidez hepática, según grupos de riesgo establecidos en función de gradiente basal (12, 16 y 20 mm Hg).	81
---	----

Tabla 14. Relación tamaño varices esofágicas - gradiente venoso hepático -técnicas no invasivas.	83
--	----

Tabla 15. Áreas bajo la curva de parámetros y técnicas no invasivas para la evaluación de la hipertensión portal con riesgo de sangrado varicoso (GPVH > 12 mm Hg).	84
---	----

Tabla 16: Área bajo la curva y puntos óptimos de corte de la elastometría 2D-SWE para determinación de GPVH >12 mm Hg.	85
Tabla 17: Predicción de la combinación de 2D-SWE y edad.	86
Tabla 18: Predicción de la combinación del 2D-SWE y tamaño de las varices esofágicas.	87
Tabla 19: Predicción de la combinación de 2D-SWE y puntos rojos en las varices esofágicas.	88
Tabla 20: Predicción de la combinación de 2D-SWE y albúmina.	88
Tabla 21: Área bajo la curva y puntos óptimos de corte de la elastografía de transición para determinación de GPVH >12 mm Hg.	89
Tabla 22: Predicción de la combinación de ET y edad para GPVH> 12 mm Hg.	90
Tabla 23. Áreas bajo la curva de parámetros y técnicas no invasivas para la evaluación de la hipertensión portal con GPVH >16 mm Hg.	91
Tabla 24: Área bajo la curva y puntos óptimos de corte de la elastometría 2D-SWE para determinación de GPVH >16 mm Hg.	92
Tabla 25: Área bajo la curva y puntos óptimos de corte de la elastografía de transición para determinación de GPVH >16 mm Hg.	93
Tabla 26: Predicción de la combinación de ET y plaquetas para GPVH>16mm Hg.	94
Tabla 27. Áreas bajo la curva de parámetros y técnicas no invasivas para la evaluación de la hipertensión portal con GPVH > 20 mm Hg.	95
Tabla 28: Área bajo la curva y puntos óptimos de corte de la elastometría 2D-SWE para determinación de GPVH > 20 mm Hg.	96
Tabla 29: Predicción de la combinación de 2D-SWE y MELD para GPVH>20 mm Hg.	97
Tabla 30: Área bajo la curva y puntos óptimos de corte de la elastografía de transición para determinación de GPVH > 20 mm Hg.	98
Tabla 31: Predicción de la combinación de ET y MELD para GPVH> 20mm Hg.	98
Tabla 32. Puntos de corte y algoritmos obtenidos de las curvas ABC para GPVH >12 mm Hg.	100
Tabla 33. Puntos de corte y algoritmos obtenidos de las curvas ABC para GPVH >16 mm Hg.	101
Tabla 34. Puntos de corte y algoritmos obtenidos de las curvas ABC para GPVH > 20 mm Hg.	102
Tabla 35. Análisis univariante para GPVH>12 mm Hg.	103

Tabla 36. Análisis multivariantes de regresión logística para GPVH>12 mm Hg.	104
Tabla 37. Análisis univariante para GPVH>16 mm Hg.	105
Tabla 38. Análisis multivariantes de regresión logística para GPVH>16 mm Hg.	106
Tabla 39. Análisis univariante para GPVH>20 mm Hg.	107
Tabla 40. Análisis multivariantes de regresión logística para GPVH>20 mm Hg.	108
Tabla 41. Comparativa series Avgerinos y Gonzalo.	117
Tabla 42: Utilidad de las técnicas no invasivas para discriminar la HPCS con riesgo de sangrado varicoso: comparativa	122

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D^a Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de los investigadores Nerea Gonzalo Bada, Consuelo Froilán Torres y José M Suárez de Parga del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **“VALOR DE LA ELASTOMETRÍA ESPLÉNICA Y HEPÁTICA EN EL ABORDAJE TERAPEUTICO Y PROFILACTICO DE LA HEMORRAGIA VARICOSA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PORTAL”**, Versión 2 de 7 febrero 2018, Hoja de Información al Paciente/Consentimiento Informado Versión 2 de 7 de febrero de 2018, código HULP: **PI-3068**

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por los investigadores Nerea Gonzalo Bada, Consuelo Froilán Torres y José M Suárez de Parga del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario "La Paz" como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 15 de febrero de 2018



Firmado:
D^a Almudena Castro Conde

Nota: La Dra. Miriam Romero no estuvo presente durante la evaluación del proyecto

Hoja de
información
al paciente
(VERSIÓN
1: 13
Enero2018)

TÍTULO DEL ESTUDIO: VALOR DE LA ELASTOMETRÍA ESPLÉNICA Y HEPÁTICA EN EL ABORDAJE TERAPEUTICO Y PROFILACTICO DE LA HEMORRAGIA VARICOSA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PORTAL

INVESTIGADORES PRINCIPALES: Dres. Froilán Torres, Gonzalo Bada, Suárez Parga
Servicio de Aparato Digestivo.

HOSPITAL: La Paz, Madrid.

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar.

Este estudio ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz y cumple con los requisitos éticos, legales y de protección de datos de carácter personal.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO Y RIESGOS DERIVADOS

Recientemente, el médico que habitualmente atiende su enfermedad hepática le ha solicitado un estudio consistente en la estimación de las diferencias de presión entre las venas porta y cava (gradiente porto-cava). A criterio de su médico, realizar esta prueba es conveniente en la atención de su enfermedad.

Para su realización, se le puncionará una de las venas del cuello (vena yugular; en ocasiones vena femoral en la ingle) y, mediante un catéter, se accederá a las venas del hígado donde se medirán la distintas presiones, para determinar el riesgo de sangrado de sus varices esofágicas. La tasa de complicaciones es baja, menor del 1%, siendo las más frecuentes las derivadas de un sangrado en la zona de punción de la vena,

Hoja de
información
al paciente
(VERSIÓN
1: 13
Enero2018)

presentado hematoma o dolor local, disfonía o parestesias en el brazo, sin embargo todas ellas suelen resolver espontáneamente. Menos frecuentes pero de mayor relevancia clínica son la presencia de arritmias cardíacas por el paso de dispositivos que se utilizan para la medición de las venas del hígado, pero que en su gran mayoría son autolimitadas, si bien en raras ocasiones es necesaria la aplicación de corriente eléctrica para que reviertan. No obstante, previo a su realización, se le entregará el consentimiento informado asistencial habitual. Se trata de una prueba ambulatoria, que no requiere ingreso hospitalario.

El cateterismo de las venas suprahepáticas a pesar de la baja de tasa de complicaciones no deja de ser una prueba invasiva, por lo que existe interés en lograr la misma información de forma no invasiva. Estudios preliminares sugieren que la estimación de las diferencias de presión se podría lograr mediante Fibroscan y ecografía. La adecuada valoración de la repercusión de la hipertensión portal hace conveniente disponer de un estudio actualizado de la posible existencia y características de las varices esofágicas.

Mediante Fibroscan y ecografía se realizará una técnica (elastometría) en la que se mide la velocidad a la que se transmite una onda por el hígado y el bazo. Se realiza aplicando una sonda entre las costillas del lado derecho e izquierdo. Se trata de técnicas indoloras y que carecen de cualquier riesgo.

En el caso en el que usted se encuentre en tratamiento con betabloqueantes (Sumial-Propanolol, Carvedilol) como profilaxis de una hemorragia por varices esofagogástricas, debe mantener su tratamiento.

La gastroscopia diagnóstica o terapéutica mediante ligadura con bandas elásticas, con o sin sedación, presenta complicaciones muy excepcionalmente, siendo las más frecuentes: náuseas, vómitos y sensación de presión en el abdomen o de gases por la introducción de aire. En caso de colocación de bandas, puede ser frecuente la aparición de dolor torácico y excepcionales la hemorragia, la perforación, el paso de contenido gástrico al pulmón (aspiración), y otras relacionadas con la sedación. Antes

Hoja de
información
al paciente
(VERSIÓN
1: 13
Enero2018)

de realizarse esta prueba, se le entregará un consentimiento informado específico, tal y como se hace rutinariamente con todos los pacientes que la requieren.

Además, previa a la realización de estas exploraciones, es necesaria la extracción de analítica rutinaria. Los riesgos de la extracción de sangre incluyen aparición de un hematoma en el lugar de la punción, infección o mareo tras la realización de la misma. En general, todas las exploraciones se realizarán tras ayuno de, al menos, 6 horas.

CONSENTIMIENTO Y CONFIDENCIALIDAD

Solicitamos su consentimiento para recoger y analizar los resultados obtenidos de todas sus pruebas, junto con los de otros pacientes. Su negativa a participar no afectará en ningún modo a sus cuidados médicos, presentes o futuros. Aun después de firmado el consentimiento, usted puede retirarlo en cualquier momento sin tener que ofrecer explicación alguna sobre los motivos.

Este estudio carece de cualquier interés económico y tan sólo busca obtener información sobre la posibilidad de determinar de forma no invasiva la diferencia de presión entre las venas porta y cava (gradiente de presión). Ni usted ni sus médicos recibirán compensación económica alguna por participar en el estudio.

Su participación en este estudio probablemente puede suponer cierto beneficio directo para usted debido a que, si se confirma la correlación entre la técnica “invasiva” y las “no invasivas” para medir el grado de hipertensión portal, éstas últimas pueden ayudar a su médico en sucesivas ocasiones para orientarle en la toma de decisiones más conveniente para usted, sin entrañar ningún riesgo.

Únicamente nos dará su consentimiento para llevar a cabo los procedimientos previamente descritos y para usar sus datos con fines de investigación científica.

Todos sus datos y resultados se introducirán en una base de datos de forma completamente anónima para su posterior análisis. Fruto de este análisis, los resultados podrán ser comunicados en congresos y reuniones científicas y publicados en revistas científicas, siempre dentro de una total confidencialidad.

Hoja de
información
al paciente
(VERSIÓN
1: 13
Enero2018)

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Miembros del Comité de Ética del Hospital La Paz o de otras agencias de las autoridades sanitarias españolas podrán tener acceso a sus registros a fin de garantizar el correcto desarrollo del estudio.

En cualquier momento, usted puede obtener mayor información sobre el estudio a través de su médico en el hospital La Paz.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, Don/Doña

acepto participar en el estudio “Valoración no invasiva del gradiente de presión portocava” y autoriza al, Dr/a

a la utilización y análisis de sus resultados.

Se considera suficientemente informado/a, habiendo resuelto con su médico todas sus dudas. Se le ha informado también del carácter voluntario de su colaboración y de la posibilidad de revocar en cualquier momento su consentimiento sin merma de su atención.

Por la presente firma, consiente en participar en dicho estudio.

Madrid,

Paciente

Médico

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS-CRD

Datos paciente:

Id:	<input type="text"/>	Sexo:	<input type="text"/>		
F Nacimiento:	<input type="text"/>	Exitus:	<input type="text"/> lo / Sí por HDA / Sí, no por HDA		
F Ingreso:	<input type="text"/>	F Alta:	<input type="text"/>	Motivo Alta:	<input type="text"/> Mejoría / Traslado / Exitus
Peso (kg):	<input type="text"/>	Altura (m):	<input type="text"/>	IMC:	<input type="text"/>
TAS:	<input type="text"/>	TAD:	<input type="text"/>	FC:	<input type="text"/>

Comorbilidad					
HTA	<input type="checkbox"/>	Diabetes	<input type="checkbox"/>	Child Pugh	<input type="text"/>
Hepatopatía crónica	<input type="checkbox"/>	Causa hepatopatía:	<input type="text"/>	Obesidad	<input type="checkbox"/>
Trombosis portal	<input type="checkbox"/>	Cavernomatosis	<input type="checkbox"/>	Otras causas:	<input type="text"/>

Plq (/mm3):	<input type="text"/>	Hb (g/dl):	<input type="text"/>	INR:	<input type="text"/>	PT (%):	<input type="text"/>
Crea (mg/dl):	<input type="text"/>	Bil T (mg/dl):	<input type="text"/>	Alb (g/dl):	<input type="text"/>	Na (mEq/l):	<input type="text"/>

OH	EHNA	Child Pugh	MELD		
VHC	CBP	Obesidad	DL		
VHC+OH	HAI	Otras causas:			
VHB	OTRAS	CHC			
VHB+OH	MIXTA				

Tratamiento habitual

Propranolol	<input type="checkbox"/>	HBPM:			
Prop. dosis (mg/24h):	<input type="text"/>	Sintrom	<input type="checkbox"/>		
Carvedilol	<input type="checkbox"/>	Apixabán	<input type="checkbox"/>		
Carved dosis (mg/24h):	<input type="text"/>	Rivaroxabán	<input type="checkbox"/>		
EV	<input type="checkbox"/>	Dabigatrán	<input type="checkbox"/>		
LBE	<input type="checkbox"/>	Otro anticoagulante	<input type="checkbox"/>		
Cianocrilato	<input type="checkbox"/>				
DPPI	<input type="checkbox"/>				
Tto HTP otros:	<input type="text"/>				
Profil 1º	<input type="checkbox"/>				
Profil 2º	<input type="checkbox"/>				

Programados

Endoscopia	Tto Endosc
V Esof pequeñas	<input type="checkbox"/>
V Esof grandes	<input type="checkbox"/>
V Esof grado:	<input type="text"/>
V Esof nº cordones:	<input type="text"/>
Puntos rojos	<input type="checkbox"/>
VG GOV1	<input type="checkbox"/>
VG GOV2	<input type="checkbox"/>
VG IGV1	<input type="checkbox"/>
VG IGV2	<input type="checkbox"/>
Gastropatía de HTP	<input type="checkbox"/>
Ecografía	Gradiente PreDPPI (mmHg):
Calibre porta (mm):	<input type="text"/>
Trombosis portal	<input type="checkbox"/>
Cavernomatosis	<input type="checkbox"/>
Diámetro bazo (cm):	<input type="text"/>
Ascitis	<input type="checkbox"/>
AngioTAC:	Tto Somat/Terlipre (HDA)
Realizado / No	<input type="text"/>
Circul colateral	<input type="checkbox"/>
Trombosis portal	<input type="checkbox"/>
Cavernomatosis	<input type="checkbox"/>
Shunt Esplenorrenal	<input type="checkbox"/>

Urgentes	VE pequeñas VE grandes GOV1 GOV2 IGV1 IGV2	Tratamiento	Evolución
Endoscopia		LBE <input type="checkbox"/>	Control HDA (1s 120h) <input type="checkbox"/>
HDA Origen:		LBE N° cordones: <input type="text"/>	Fallo tto end (<=5d) <input type="checkbox"/>
V Esof Grado:	<input type="text"/>	LBE Eficaz <input type="checkbox"/>	Días hasta fallo: <input type="text"/>
Puntos rojos <input type="checkbox"/>	* S activo * Elev pezón * Coag adherid * No hallazgos	EV <input type="checkbox"/>	Resangrado (> 5d) <input type="checkbox"/>
Signos de sangrado: <input type="checkbox"/>		EV N° cordones: <input type="text"/>	Días hasta resangrado: <input type="text"/>
End otros hallazgos		EV Eficaz <input type="checkbox"/>	Exitus las 6 semanas <input type="checkbox"/>
V Esof pequeñas <input type="checkbox"/>		Cianocrilato <input type="checkbox"/>	Rescate
V Esof grandes <input type="checkbox"/>		Cianocrilato N° cordones: <input type="text"/>	LBE <input type="checkbox"/>
V Esof grado: <input type="text"/>		C. Eficaz <input type="checkbox"/>	LBE Eficaz <input type="checkbox"/>
V Esof n° cordones: <input type="text"/>		DPPI <input type="checkbox"/>	EV <input type="checkbox"/>
VG GOV1 <input type="checkbox"/>		Gradte PreDPPI (mmHg): <input type="text"/>	EV Eficaz <input type="checkbox"/>
VG GOV2 <input type="checkbox"/>		Gradte PostDPPI (mmHg): <input type="text"/>	DPPI <input type="checkbox"/>
VG IGV1 <input type="checkbox"/>		Sengstaken <input type="checkbox"/>	Gradte PreDPPI (mmHg): <input type="text"/>
VG IGV2 <input type="checkbox"/>		Embolización <input type="checkbox"/>	Gradte PostDPPI (mmHg): <input type="text"/>
Gastropatía de HTP <input type="checkbox"/>		Tto otros: <input type="text"/>	Sengstaken <input type="checkbox"/>
		Somatostatina <input type="checkbox"/>	Embolización <input type="checkbox"/>
		Somatost. bolos <input type="checkbox"/>	
		Somatost. perfusión: <input type="text"/>	
		Terlipresina <input type="checkbox"/>	

Shear wave / Fibroscan

SW Basal Híga	SW Basal Ba	SW 1h Híga	SW 1h bazo	SW 24h hig	SW 24h baz
V media (m/s) <input type="text"/>	V media (m) <input type="text"/>	V media (m) <input type="text"/>	V media (m) <input type="text"/>	V media (m) <input type="text"/>	V media (m) <input type="text"/>
V SD: <input type="text"/>	V SD: <input type="text"/>	V SD: <input type="text"/>	V SD: <input type="text"/>	V SD: <input type="text"/>	V SD: <input type="text"/>
V Mediana: <input type="text"/>	V Mediana: <input type="text"/>	V Mediana: <input type="text"/>	V Mediana: <input type="text"/>	V Mediana: <input type="text"/>	V Mediana: <input type="text"/>
V IQR: <input type="text"/>	V IQR: <input type="text"/>	V IQR: <input type="text"/>	V IQR: <input type="text"/>	V IQR: <input type="text"/>	V IQR: <input type="text"/>
E media (kPa): <input type="text"/>	E media (kPa): <input type="text"/>	E media (kPa): <input type="text"/>	E media (kPa): <input type="text"/>	E media (kPa): <input type="text"/>	E media (kPa): <input type="text"/>
E SD: <input type="text"/>	E SD: <input type="text"/>	E SD: <input type="text"/>	E SD: <input type="text"/>	E SD: <input type="text"/>	E SD: <input type="text"/>
E Mediana: <input type="text"/>	E Mediana: <input type="text"/>	E Mediana: <input type="text"/>	E Mediana: <input type="text"/>	E Mediana: <input type="text"/>	E Mediana: <input type="text"/>
E IQR: <input type="text"/>	E IQR: <input type="text"/>	E IQR: <input type="text"/>	E IQR: <input type="text"/>	E IQR: <input type="text"/>	E IQR: <input type="text"/>
Fallo técnico <input type="checkbox"/>	Fallo técnico <input type="checkbox"/>	Fallo técnico <input type="checkbox"/>	Fallo técnico <input type="checkbox"/>	Fallo técnico <input type="checkbox"/>	Fallo técnico <input type="checkbox"/>
FS Basal Híga	FS Basal Baz	FS 1h Híga	FS 1h Bazo	FS 24h Híga	FS 24h Bazo
E Mediana: <input type="text"/>	E Mediana: <input type="text"/>	E Mediana: <input type="text"/>	E Mediana: <input type="text"/>	E Mediana: <input type="text"/>	E Mediana: <input type="text"/>
E IQR: <input type="text"/>	E IQR: <input type="text"/>	E IQR: <input type="text"/>	E IQR: <input type="text"/>	E IQR: <input type="text"/>	E IQR: <input type="text"/>
Fallo técnico <input type="checkbox"/>	Fallo técnico <input type="checkbox"/>	Fallo técnico <input type="checkbox"/>	Fallo técnico <input type="checkbox"/>	Fallo técnico <input type="checkbox"/>	Fallo técnico <input type="checkbox"/>
GPVH Basal: <input type="text"/> mmHg				GPVH 24h: <input type="text"/> mmHg	